

Über polycyclische 2-Alken-1-on—Guanidin-Kondensate*

Über Heterocyclen, 43. Mitt.

Von

Winfried Wendelin und Anton Harler

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 6. Juni 1975)

Polycyclic 2-Alken-1-one—Guanidine Condensates

Guanidine reacts with 1,3-diphenyl-2-propen-1-one to yield not only the dihydropyrimidine **2 a**² and the aromatic compound **3 a**², but also a bicyclic base, 2,4,6,8-tetraphenyl-2,8-dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine (**4**). Action of 4-phenyl-3-buten-2-one on guanidine generates a 2 : 2-condensate, 7-methyl-4,5-diphenyl-4,4*a*,5,6,7,8,10,10*a*-octahydro-7,10*a*-methano-pyrimido[4,5-*d*]diazocine-2,9(1*H*, 3*H*)-diimine **12 B** besides the methylphenylpyrimidinamine **3 b**². The structural formulae **4** and **12** are proved by NMR-spectra. The mass spectra and the mechanisms of the formation of **4** and **12** are also discussed.

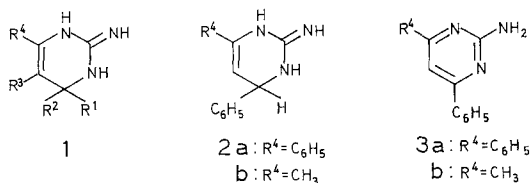
Guanidin reagiert — wie wir vor kurzer Zeit mitteilten^{1, 2} — mit 2-Alken-1-onen, unabhängig vom angewandten Molverhältnis, im allgemeinen nur zu monocyclischen 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimininen des Typs **1**. Im Gegensatz dazu bilden sich bei der Einwirkung von 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on bzw. von 4-Phenyl-3-buten-2-on auf Guanidin auch kondensierte Heterocyclen. Über diese Verbindungen soll in der vorliegenden Abhandlung berichtet werden.

1,3-Diphenyl-2-propen-1-on setzt sich mit Guanidin primär zum instabilen 4,6-Diphenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimin (**2 a**)** um; **2 a** spaltet in Äthanol schon bei Raumtemperatur Wasserstoff unter Bildung von **3 a** ab, reagiert aber mit wäbr. HCl zum stabilen Salz **2 a** · HCl und konnte so nachgewiesen werden².

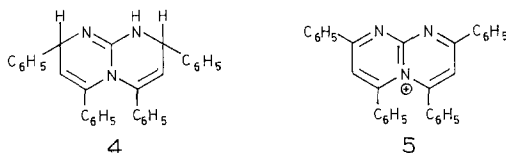
* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 70. Geburtstag gewidmet.

** NMR-spektroskopisch kann nicht entschieden werden, ob die Kondensationsprodukte als Pyrimidinimine oder als isomere Pyrimidinamine oder als Isomergemische vorliegen, vgl. ¹. Stellvertretend für die zutreffende Formulierung wird hier vereinfachend stets von Pyrimidinimininen gesprochen.

Neben **2 a** bildet sich bei der Umsetzung des Diphenylpropenons mit Guanidin in geringerer Menge noch ein zweites Produkt, das 2,4,6,8-Tetraphenyl-2,8-dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin (**4**). **4** blieb bei der Extraktion des benzolischen Reaktionsgemisches mit wäßr. HCl als Salz, **4** · HCl, in der Benzolphase gelöst und konnte dadurch von **2 a** · HCl



abgetrennt werden. Die freie Base **4** erhielten wir aus dem 2,4,6,8-Tetraphenyl - 1,2,8,9 - tetrahydro - 9 a-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinilium-chlorid (**4** · HCl) durch Umsetzung mit Natriumäthylat in Äthanol; sie ist — im Gegensatz zum 3,4-Dihydropyrimidinimin **2 a**² — in äthanolischer Lösung auch in der Hitze stabil, erleidet also keine Dehydrierung. Die Stabilität der Base **4** dürfte auf die Besonderheiten des Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinringsystems zurückzuführen sein: Dieses kann — anders als **2 a** — nur dann in ein mesomeres 10 π -Elektronensystem umgewandelt werden, wenn gleichzeitig eine positive Ladung am N-5 entsteht (vgl. Formel **5**), also nur durch Einwirkung eines Oxydationsmittels.

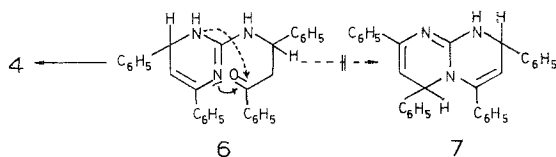


Für die symmetrischen Strukturformeln **4*** und **4** · HCl (vergleiche oben) und gegen die unsymmetrischen Formeln **7** bzw. **7** · HCl sprechen die NMR-Spektren von **4** und **4** · HCl: Im Pyrimidopyrimidin **4** bilden die olefinischen Protonen in Position 3 bzw. 7 mit den tert. H-Atomen in Stellung 2 bzw. 8 zwei *AB*-Systeme, deren Linien bei $\tau = 4,63$; $4,72$; $5,05$ und $5,14$ ppm bzw. Resonanzen bei $\tau = 4,68$ und $5,09$ ppm ($J = 5,4$ Hz) genau ineinanderfallen. Ebenso erscheint für die H-Atome der vier Phenylreste nur ein charakteristisches scharfes Signal bei $\tau = 2,6$ ppm in einem breiten Multiplett ($\tau = 2,1$ — $2,9$ ppm). Das NH-Signal fällt mit dem für HOD bei $\tau = 6,65$ ppm zusammen (keine Kopplung mit H-2 bzw. H-8 erkennbar*).

* **4** dürfte in Lösung — ebenso wie die Pyrimidinimine **1**^{1, 2} — die NH-Protonen so rasch austauschen, daß deren Lage im NMR-Spektrum nicht fixiert werden kann; deshalb wird bei **4** von einer symmetrischen Struktur gesprochen.

Im NMR-Spektrum des Hydrochlorids $4 \cdot \text{HCl}$ (in CF_3COOD) zeigt ein Singulett der Intensität 4 bei $\tau = 4,73$ ppm an, daß die Resonanzen der vier Protonen H-2, H-3, H-7 und H-8 beim Pyrimidopyrimidiniumion zusammenfallen; für die H-Atome der Phenylreste in Position 2 und 8 bzw. 4 und 6 (oder vice versa) treten zwei scharfe Singulettts bei $\tau = 2,33$ bzw. 2,44 ppm auf.

Alle diese Befunde sprechen für eine symmetrische Struktur von 4^* bzw. $4 \cdot \text{HCl}$. Die Bildung von 4 dürfte demnach so vor sich gehen, daß das Primärprodukt **2 a** mit einem zweiten Molekül 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on zunächst zu einem 1,6-Dihydro-2-(oxodiphenylpropylamino)-4,6-diphenylpyrimidin** **6** reagiert; **6** cyclisiert dann durch nukleophile Addition des N-3 (ausgezogener Pfeil) an die Carbonylgruppe (und Wasserabspaltung) zum symmetrischen* Pyrimidopyrimidin **4**. Ein Ringschluß zum unsymmetrischen Pyrimidopyrimidin **7** (strichlierter Pfeil) wird hingegen nicht beobachtet***.



Im Massenspektrum des Pyrimidopyrimidiniumchlorids $4 \cdot \text{HCl}$ ($M = 475$) erscheint neben den Peaks für HCl (m/e 36, base peak und m/e 38, relative Intensität = 36) bei m/e 439 ein Peak mit der $R. I. = 1$, der dem M^+ -Peak der Base 4 entspricht und ihre Summenformel absichert; M^+ spaltet leicht drei H-Atome ab, wobei Pyrimidopyrimidiniumionen **5** (m/e 436, $R. I. = 1$) entstehen. Bevorzugt zerfällt M^+ aber zu $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$ -Kationen (m/e 191, $R. I. = 12,5$), die durch Abspaltung eines Diphenylaminopyrimidins oder der Guanidingruppierung (in diesem Falle entstehen 2 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}^+$ -Ionen aus M^+) gebildet werden können.

Daneben findet man noch zwei charakteristische Fragmentfolgen, die mit m/e 232 ($R. I. = 1$), vermutlich **8**, einerseits und m/e 206 ($R. I. = 3$), wahrscheinlich **9**, andererseits beginnen; m/e 232 bzw. m/e 206 verlieren Phenylreste und bilden Bruchstücke m/e 155 bzw. 129 ($R. I. = 10$ bzw. 7). m/e 232 und 129 bzw. m/e 206 und 155 könnten alternativ auch aus dem Fragment $M^+ - 77$ (m/e 362, $R. I. = 2$) entstehen.

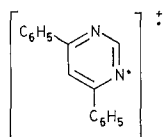
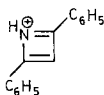
Eine zweite höherkondensierte Base (**12**) konnten wir — neben 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**3 b**)² aus den Reaktionsgemischen

* Vgl. die Fußnote auf S. 134.

** Vgl. die Fußnote auf S. 133.

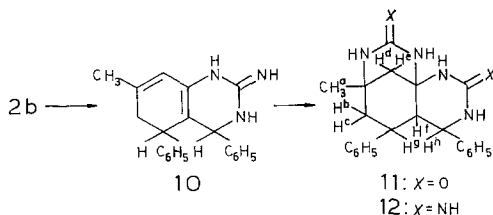
*** Bei früheren Versuchen zur Umsetzung von Guanidin·HCl mit Crotonaldehyd hat einer von uns³ bereits ein analog gebautes Produkt, das 4,6-Dihydroxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-9a-pyrimido-[1,2- α]pyrimidiniumchlorid, erhalten. Auch diese Verbindung ist symmetrisch gebaut, was durch Umsetzung mit 2,4-Xylenol zu einem 2,5,8,10-Tetramethyl-2,3,5,6,6a,11b-hexahydro-1H-7-oxa-3,4,11c-triazabenz-[de]anthracen bewiesen werden konnte³.

der Umsetzungen von 4-Phenyl-3-buten-2-on mit Guanidin erhalten. Aus dem Massenspektrum und der Analyse ergab sich die Summenformel dieser Base mit $C_{22}H_{26}N_6$, die Verbindung mußte also durch Kondens-

8, *m/e* 2329, *m/e* 206

sation von zwei Molekülen Phenylpropenon mit zwei Molekülen Guanidin entstanden sein. Nach unseren Erfahrungen¹ kommt für eine derartige Verbindung zunächst die Struktur des dimeren 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4-methyl-6,6'-diphenyl-4,4'-methylen-bis-[2(1*H*)-pyrimidinimins] in Betracht; zahlreiche Fragmente, die im MS (s. u.) zwischen dem Mono- und dem Dimeren-Molekülpeak auftreten, sowie ein wenig charakteristischer Peak für $M/2$ zeigten jedoch^{1, 4}, daß die erhaltene Base stärker kondensiert sein muß. Außerdem fanden wir im NMR-Spektrum von **1** kein Signal für ein olefinisches Proton und nur ein Signal mit der für $C_6H_5-CH-NH-C=N$ charakteristischen chem. Verschiebung, dafür aber Signale für zwei Methylengruppen, so daß wir auch andere denkbare Dimerenformeln ausschließen konnten.

Die obengenannten Befunde stimmten weitgehend mit jenen überein, die unser Arbeitskreis⁴⁻⁶ bereits bei der Aufklärung eines 4-Phenyl-3-buten-2-on-Harnstoff-Kondensationsproduktes, des 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4 a,5,6,7,8,10,10 a-octahydro-7,10 a-methanopyrimido[4,5-*d*][1,3]-diazocin-2,9(1*H*, 3*H*)-dions (**11**) erhielt. Wir untersuchten daher, ob das von uns dargestellte Produkt als 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4 a,5,6,7,8,10,10 a-octahydro-7,10 a-methanopyrimido[4,5-*d*]-[1,3]-diazocin-2,9(1*H*, 3*H*)-diimin (**12**)* vorliegt, welches analog wie die Dioxoverbindung **11**⁴ z. B. durch Kondensation eines primär gebildeten Dihydropyrimidinimins **2 b** mit Phenylbutenon zum Chinazolinimin **10** und weiter mit Guanidin zum Pyrimidodiazocin **12** entstehen könnte:

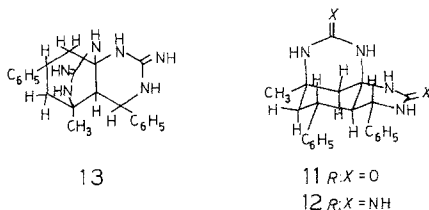


* Vgl. die Fußnote auf S. 133.

Das NMR-Spektrum des Diimins **12***, welches dem der Dioxoverbindung **17** sehr ähnlich ist, vgl. ⁴, spricht für die angegebene Strukturformel: Insbesondere passen die Signale für die Protonen H^d und H^e bzw. H^b und H^c der beiden Methylgruppen gut zur Formel **12**, weil sie ein ungestörtes *AB*-System (Resonanzen bei $\tau = 7,43$ und $7,64$ ppm, $J = 13$ Hz) bzw. den *AB*-Teil eines *ABX*-Systems ($7,75$ — $8,10^m$ ppm) anzeigen. Glatt dem tertiären Proton H^h zuordnen läßt sich ferner das Dublett bei $\tau = 5,42$ ppm ($J = 10$ Hz). Die Signale zweier weiterer tertiärer Protonen (H^f und H^g) sind in einem Multipllett bei $\tau = 6,8$ — $7,4$ ppm vereinigt und können — anders als bei der Dioxoverbindung **11**⁴ — nicht exakt analysiert werden; immerhin zeigen Doppelresonanzversuche auch bei **12**, daß H^g und (oder) H^f in Nachbarschaft zur Methylengruppe mit den Protonen H^b und H^c steht und daß H^f (oder H^g) mit H^h benachbart ist, was mit Formel **12** gut übereinstimmt.

Andere, prinzipiell auch mögliche Strukturformeln für die dargestellte Base lassen sich auf Grund des NMR-Spektrums ausschließen: Bei **13**⁴ z. B. sind beide Methylengruppen einem tert. H-Atom benachbart; daher sollte im NMR-Spektrum von **13** — anders als in dem von **12**, siehe oben — kein ungestörtes *AB*-System auftreten.

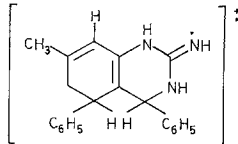
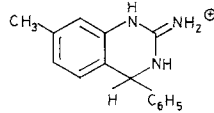
Auf Grund des NMR-Spektrums des Methanopyrimidodiazocindions **11**, in dem die Signale für H^f und H^g getrennt auftreten und mit Hilfe von Entkoppelungsversuchen analysiert werden konnten, erstellten *Wendelin* und *Fuchsgruber*⁴ für **11** die Stereoformel **11 R**. Sie postulieren ferner, daß sich die angegebene Konformation erst im letzten Syntheseschritt (für **12**: **10** → **12**) aus räumlichen Gründen ergibt. Bei **12** ist dem NMR-Spektrum lediglich zu entnehmen, daß H^h in Transstellung zu H^f steht (große Kopplung, 10 Hz); dennoch darf — unter der Voraussetzung, daß die Synthese von **12** analog wie die von **11** vor sich geht — angenommen werden, daß dem Diimin — in Analogie zu **11 R** — die Stereoformel **12 R** zukommt.



Die Fragmentierung von **12** ($M = 374$) im Massenspektrographen unterscheidet sich beträchtlich von derjenigen, die die Dioxoverbindung **11** erfährt⁴: Das Molekülion verursacht (im Gegensatz zu **11**) nur einen schwachen Peak ($R. I. = 1$) und fragmentiert bevorzugt unter Abspaltung von Guanidin zum Chinazoliniminkation **14** (*me* 315, $R. I. = 23$);

* Vgl. die Fußnote auf S. 133.

14 verliert einen Phenylrest und zerfällt zu Kationen wie **15**, m/e 238 ($R. I. = 21$). Ein weiterer wichtiger Peak entsteht vermutlich durch Benzylideniminiumionen (m/e 106, $R. I. = 34$, größter Peak ober dem „base peak“ mit m/e 31), die aus M^+ sowie allen anderen bisher genannten Fragmenten herausgeschlagen werden können.

14, m/e 31515, m/e 238

Peaks relativ großer Intensität erscheinen ferner für m/e 91 ($R. I. = 10$), m/e 77 ($R. I. = 11$), m/e 59 ($R. I. = 12$) und m/e 43 ($R. I. = 30$); sie könnten (in der genannten Reihenfolge) z. B. durch Benzyl-, Phenyl- und Guanidinkationen bzw. durch Cyanamidiumionen entstehen.

Die bei der Dioxoverbindung **11** als wichtigste Fragmentierungsreaktion beobachtete Abspaltung von Styrolkationen bzw. Benzylideniminiumionen⁴ unterbleiben beim Diimin **12** fast völlig, vgl. Tab. im exper. Teil.

Versuche, das Chinazolinimin **10**, welches vermutlich als Zwischenprodukt bei der Synthese des Methanopyrimidodiazocindiimins **12** auftritt, durch Umsetzung von Guanidin mit überschüssigem 4-Phenyl-3-propen-2-on (1 : 2, 1 : 3, 1 : 4) aufzubauen, sind bisher fehlgeschlagen. Wir erhielten — laut Dünnschichtchromatographie — in allen Fällen ausschließlich 4-Methyl-3-phenyl-2-pyrimidinamin **3 b** und das 2 : 2-Kondensationsprodukt **12**. Am stufenweisen Aufbau des Chinazolinimins **10** bzw. des Methanopyrimidodiazocindiimins **12** auf anderen Wegen wird gearbeitet.

Experimenteller Teil *

Allgemeines (vgl. auch ²): Die Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt; für die Dünnschichtchromatogramme (DC) verwendeten wir Platten mit Kieselgel GF 254, 2 Stdn. bei 120° getrocknet. Zur Anfärbung vgl. ².

1. 2,4,6,8-Tetraphenyl-1,2,8,9-tetrahydro-9a-pyrimido[1,2-a]-pyrimidinylumchlorid (4 · HCl)

a) Man erhitzt 5,9 g Guanidin und 20,8 g 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on in 100 ml Benzol am Wasserabscheider unter Rühren bis zur Beendigung der Wasserabscheidung und schüttelt nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit 25 ml 4N-wässr. HCl aus. Die dabei gebildeten zwei Phasen (Benzol/H₂O) und die Gallerte zwischen den beiden Phasen werden getrennt;

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

aus der Gallerte kristallisieren beim Stehen 13 g **2a** · HCl, vgl. ². Aus der Benzolphase fallen allmählich 3,24 g **4** · HCl aus. Farblose Polyeder aus *EtOH*, Schmp. 269°. *DC* (Fließmittel CHCl_3 —*MeOH*—*AcOH* 90 : 30 : 5): $hR_f = 88$ (hR_f von **2a** · HCl: 68).

$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}$. Ber. C 78,21, H 5,50, N 8,82, Cl 7,44.
Gef. C 78,39, H 5,59, N 8,70, Cl 7,46.

NMR-Spektrum (100 MHz, in CF_3COOD) und Massenspektrum: siehe S. 134 bzw. 135.

b) *2,4,6,8-Tetraphenyl-2,8-dihydro-1H-pyrimido[1,2--a]pyrimidin (4)* aus **4** · HCl: 0,5 g **5** werden in 20 ml absol. *EtOH* gelöst, unter Rühren bei 20° mit einer aus 0,024 g Na und 10 ml absol. *EtOH* dargestellten *NaOEt*-Lösung versetzt, 24 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt, filtriert und die Lösung eingedampft; farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 146°, Ausb. 0,41 g. *DC*: hR_f wie bei **4** · HCl sub 1a).

$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3$. Ber. C 84,71, H 5,73, N 9,56.
Gef. C 84,25, H 5,83, N 9,60.

NMR-Spektrum (60 MHz, in *DMSO*): Vgl. S. 135.

2. *7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-7,10a-methanopyrimido[4,5-d]-[1,3]-diazocin-2,9(1H,3H)diimin (12)*

a) 5,9 g Guanidin und 14,6 g 4-Phenyl-3-buten-2-on werden in einem mit einem Natronkalkrohr verschlossenen Erlenmeyerkolben am Magnetrührer im Ölbad erwärmt: Die Reaktanten vermischen sich bei 60°, reagieren heftig (Innentemp. steigt auf 110°) und werden zur Vervollständigung der Reaktion noch 20 Min. auf 125° erhitzt. Man pulverisiert die Schmelze, löst in der Hitze in 60 ml *EtOH* und erhält beim Erkalten 1,8 g **12**. Farblose Nadeln aus H_2O —*EtOH* (1 : 1), Schmp. 268°. *DC* (Fließmittel CHCl_3 —*MeOH*—*AcOH* 90 : 30 : 5): $hR_f = 16$; $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6$.

Die Analysenwerte stimmen nicht, da 12 rasch CO_2 aufnimmt bzw. nicht carbonatfrei dargestellt werden konnte (Nachweis mit BaCl_2). Das Massenspektrum von **12** sowie die Analysenwerte des Dipikrats (s. u.) bestätigen aber die angegebene Summenformel.

NMR-Spektrum (100 MHz, in CF_3COOD) und Massenspektrum: Vgl. S. 137 bzw. 138.

Aus dem äthanol. Filtrat von **12** erhält man nach Eindampfen, Aufnehmen des Rückstandes in CHCl_3 , Ausschütteln mit 150 ml 2*N*-HCl, Alkalisieren und Extrahieren der wäbr. Phase mit Äther, Trocknen des Äthers über Na_2SO_4 und Eindampfen 1,2 g 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin **3b**; es schmilzt nach Umkristallisieren aus *EtOH* bei 175° (Schmp.⁷ 173°) und war lt. *DC* und IR-Spektrum identisch mit einem nach *Wendelin* und *Harler*² dargestellten Produkt **3b**.

b) *Dipikrat von 12*: 0,4 g **12** werden in 50 ml H_2O —*EtOH* (1 : 1) gelöst und in der Wärme mit 0,9 g Pikrinsäure in 7 ml *EtOH* versetzt. Nach längerem Stehen bei 5° fallen 0,35 g **12-Dipikrat** aus. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 272°. *DC*: hR_f wie bei **12** sub 2a).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Ber. C 49,05, H 3,87, N 20,19.
Gef. C 48,84, H 3,86, N 20,23.

Literatur

- ¹ *W. Wendelin* und *A. Harler*, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- ² *W. Wendelin*, *A. Harler* und *A. Fuchsgruber*, Mh. Chem., **107**, 141 (1976).
- ³ *W. Wendelin*, Mh. Chem. **105**, 382 (1974).
- ⁴ *W. Wendelin* und *A. Fuchsgruber*, Mh. Chem. **105**, 755 (1974).
- ⁵ *H. Brunetti*, Dissertationen, Graz 1961.
- ⁶ *H. Ziegler*, Dissertation, Graz 1970.
- ⁷ *P. N. Evans*, J. prakt. Chem. **48**, 489 (1893).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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