

**Über 4,4,6-trisubstituierte
3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinimine,
Hexahydro-2(1H)-chinazolinimine bzw. -one bzw. -thione
und Spiro[cycloalkan-1,4'(1'H)-cycloalkeno-
pyrimidin]-2'(3'H)-imine***

Über Heterocyclen, 44. Mitteilung

Von

Winfried Wendelin, Anton Harler und Alfred Fuchsgruber

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 6. Juni 1975)

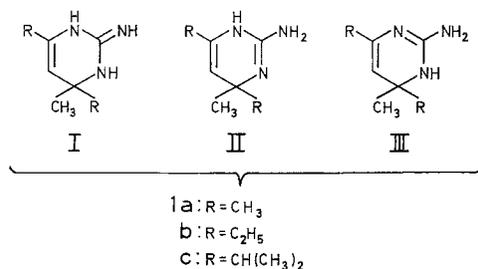
*Preparation and Properties of 4,4,6-Trisubstituted 3,4-Dihydro-
2(1H)-pyrimidinimines, Hexahydro-2(1H)-quinazolinimines
resp. -ones resp. -thiones and Spiro[cycloalkan-1,4'(1'H)-
cycloalkenopyrimidin]-2'(3'H)-imines*

The 2-alken-1-ones **2 b**, **2 c** and **3–8**, which have very different structures, were reacted with guanidine to give cyclic compounds: **2 b** and **2 c** resp. are transformed by guanidine to the trisubstituted 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinimines **1 b** and **1 c** resp., action of guanidine on the cyclohexylidenacetone (**3**) yields 4-methyl-1,3-diaza-4-spiro[5,5]-undecen-2-imine (**11**); isopropylidencyclohexanone **4** and the isomeric (methylcyclohexenyl)ethanone **5** condense with guanidine resp. urea resp. NH_4CNS to give 4,4-dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-quinazolinimine (**15**), resp. -one (**16**), resp. -thione (**17**) and 4,8a-dimethyl-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-2(1H)-quinazolinthione (**19**). With the cycloalkylidenalkanones **6–8** guanidine reacts to yield the spiro[cycloalkan-1,4'(1'H)-cycloalkenopyrimidin]-2'(3'H)-imines **24–26**. The structure of the compounds cited is derived from their NMR- and (partially) mass spectra; from most of the bases picrates were also synthesized.

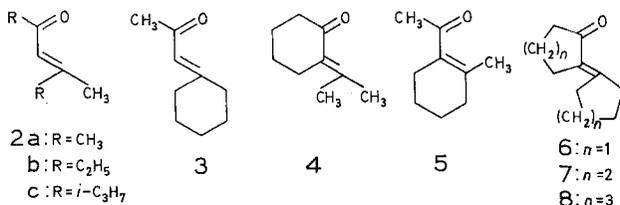
Die Kondensationsreaktionen von Guanidin mit 3-monosubstituierten 1-Methyl- bzw. 1-Phenyl-2-propen-1-onen wurden bereits eingehend untersucht^{1, 2}. Im Gegensatz dazu ist über Umsetzungen von Guanidin

* Herrn Prof. Dr. H. Grubitsch zum 70. Geburtstag gewidmet.

mit 3,3-disubstituierten 2-Propen-1-onen noch wenig bekannt: Lediglich über das Trimethyldihydropyrimidinimin **1 a I** (bzw. -amin **1 a II** bzw. **III**)* und das 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4,6,6',6'-pentamethyl-4,4'-methylendi[2(1*H*)-pyrimidinimin], die durch Einwirkung von Guanidin auf Mesityloxid (**2 a**) entstehen, wurde berichtet³, vgl. ⁴.



In der vorliegenden Studie haben wir nun weitere Ketone vom Typ des Mesityloxids (**2 b** bzw. **2 c**), 2-Propen-1-one, deren Substituenten in 3,3- bzw. 1,2- bzw. 2,3-Stellung verknüpft sind (**3** bzw. **4** bzw. **5**) und schließlich Cycloalkylidencycloalkanone (**6—8**) mit Guanidin umgesetzt und dabei eine Reihe von neuen Pyrimidin-iminen* und verwandten mehrkernigen Basen darstellen können.



*Über die Reaktionen von 5-Methyl-4-hepten-3-on (**2 b**), 2,5,6-Trimethyl-4-hepten-3-on (**2 c**) und Cyclohexylidenacetone (**3**) mit Guanidin*

Bei der Umsetzung des Methylheptenons **2 b**⁵ mit Guanidin in der Schmelze bildete sich zunächst das erwartete³ 4,6-Diäthyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimin (**1 b**)*. **1 b** konnte nicht völlig rein dargestellt werden, weil das Produkt einerseits stark basisch ist und CO₂ aus der Luft aufnimmt und andererseits — wie aus Dünnschichtchromatogrammen ersichtlich — beim Umkristallisieren Zersetzungsprodukte

* NMR-spektroskopisch kann nicht unterschieden werden, ob die Guanidinkondensationsprodukte als Pyrimidinimine, z. B. **1 a I**, oder als isomere -amine, z. B. **1 a II** bzw. **1 a III**, oder als Isomerengemisch vorliegen, vgl. ³. Stellvertretend für die zutreffende Formulierung wird im Folgenden vereinfachend stets von Pyrimidinimininen (I) gesprochen.

bildet. Die angegebene Strukturformel **1 b** konnte jedoch durch Aufnahme des Massen- und des NMR-Spektrums von **1 b** gesichert werden.

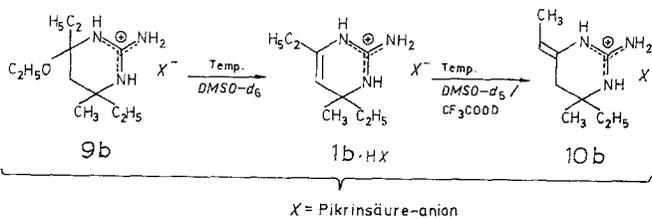
Im Massenspektrum von **1 b** erscheint ein Molekülpeak der Relativen Intensität (*R. I.*) = 9 bei *m/e* 167. M^+ fragmentiert bevorzugt unter Abspaltung eines Äthyl-, in geringerem Maße unter Verlust eines Methylradikals vom C-4 zu 4-Äthyl-2-amino-6-methyl- bzw. 4,6-Diäthyl-2-aminopyrimidiniumionen (*m/e* 138, base peak bzw. *m/e* 152, *R. I.* = 19); diese verlieren stufenweise (vgl. Tabelle im exper. Teil) ihre Alkylreste, wobei als Endprodukt ein 2-Aminopyrimidiniumyl (*m/e* 95, *R. I.* = 16), entsteht.

Die endocyclische Lage der Doppelbindung in **1 b** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: In diesem erscheint für das olefinische Proton in Position 5 ein Singulett der Intensität 1 bei $\tau = 5,72$ ppm (keine Kopplung mit den Methylprotonen des Äthylrestes in 6) und für die Methylenprotonen der Äthylgruppe in 6-Stellung ein Quartett bei $\tau = 7,98$ ppm ($J = 7$ Hz), was gegen eine isolierte Methylengruppe in Pos. 5 von **1 b** spricht (vgl. NMR-Spektrum von **9 b** bzw. **10 b**). Die NH-Signale liegen — wie für derartige Basen zu erwarten^{3,*} —, in einem breiten Signal bei $\tau = 4,56$ ppm.

Setzt man **1 b** in Äthanol mit Pikrinsäure um, so addiert die Base während der Salzbildung Äthanol und reagiert zum 4,6-Diäthyl-4-äthoxy-2-amino-6-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-2-pyrimidinylumpikrat (**9 b**).

Daß das Äthanol in **9 b** chemisch (und nicht als Kristallalkohol) gebunden ist, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von **9 b**, in dem — anders als bei **1 b** — kein Signal für ein olefinisches Proton erscheint. Statt dessen findet man bei **9 b** für die Protonen der Methylengruppe in Position 5, die ein *AB*-System bilden, vier Linien bei $\tau = 8,10$; 8,30; 8,38 und etwa 8,58 (verdeckt) ppm. Die Methylenprotonen des Äthoxyrestes treten als Quartett bei $\tau = 6,62$ ppm ($J = 6$ Hz) auf. Für die NH-Protonen der Guanidiniumgruppierung in **9 b** erscheinen Signale bei $\tau = 1,60$; 1,90 und 3,40 ppm im ungefähren Intensitätsverhältnis 1 : 1 : 2, die — ähnlich wie beim Pikrat von **1 a**³ — den H-Atomen in 3- bzw. 1-Stellung sowie den zwei Protonen der Aminogruppe zugeordnet werden können.

Erhitzt man das Äthoxyaminotetrahydropyrimidinylumpikrat **9 b** zuerst in *DMSO-d*₆ und dann in *DMSO-d*₆/*CF*₃COOD, so wandelt sich — wie eine NMR-spektroskopische Studie zeigte — **9 b** zweimal in charakteristischer Weise um:

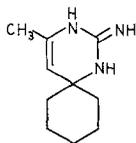


* Vgl. die Fußnote auf S. 142.

Beim Erhitzen von **9 b** in *DMSO-d*₆ wird zunächst Äthanol thermisch eliminiert*, wobei — in Umkehrung der Bildungsweise — das Pikrat des Dihydropyrimidinimins **1 b** entsteht. Dementsprechend verschwinden im NMR-Spektrum die für die Methylenprotonen in Position 5 und im Äthoxyrest von **9 b** charakteristischen Signale; zugleich treten nun wieder die für das olefinische Proton in Position 5 bzw. die CH₂-Protonen des Äthylrestes in 6-Stellung charakteristischen Resonanzen, die schon bei **1 b** (siehe oben) beobachtet wurden, auf. Die Signale für die NH-Protonen in Position 1 und 3 bzw. für die NH₂-Protonen erscheinen nun bei $\tau = 0,55$; 1,72 und 2,78 ppm (Intens.-Verh.: 1 : 1 : 2).

Versetzt man die Lösung von **1 b**-Pikrat in *DMSO-d*₆ mit CF₃COOD, so wandelt es sich beim weiteren Erhitzen unter Verschiebung der endo- in eine exocyclische Doppelbindung** in das 4-Äthyl-6-äthyliden-2-amino-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1*H*-2-pyrimidinylumpikrat (**10 b**) um. Gleichzeitig verschwinden im NMR-Spektrum das Singulett für das olefinische Proton in Position 5 und das Quartett für die Methylenprotonen der Äthylgruppe in 6-Stellung von **1 b**-Pikrat; statt dessen erscheinen nun für die Methylenprotonen in Position 5 von **10 b** (*AB*-System) vier Linien bei $\tau = 6,80$; 7,00; 7,12 und etwa 7,22 (verdeckt) ppm und für das olefinische Proton der Äthylidengruppe in 6-Stellung ein Quartett bei $\tau = 5,60$ ppm ($J = 7$ Hz).

Das 2,5,6-Trimethyl-4-hepten-3-on (**2 c**) bzw. das Cyclohexyliden-aceton (**3**) reagieren mit Guanidin analog wie **2 a**³ bzw. **2 b** unter Bildung des 4,6-Diisopropyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimins (**1 c**) bzw. einer Spiroverbindung, des 4-Methyl-1,3-diazaspiro[5,5]undec-4-en-2-imins (**11**). Wie **1 b** konnten **1 c** und **11** nicht carbonatfrei dargestellt werden; ihre Strukturformeln ergeben sich aber analog wie die von **1 b** aus den NMR-Spektren bzw. den Analysen der Pikrate, vgl. exper. Teil.



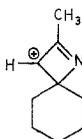
11

Von der Spiroverbindung **11** ($M = 179$) wurde zu Vergleichszwecken (vgl. **34**) auch ein Massenspektrum aufgenommen: Das Molekülion er-

* Ähnliche thermische Eliminierungen aus 6-Alkoxy-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinonen wurden bereits von *Zigeuner* und *Jahnel* beobachtet⁶.

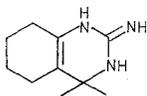
** Verbindungen mit ähnlicher Struktur und exocyclischer Doppelbindung sind bereits in der Reihe der 1-Methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinone⁷ bzw. 3,4,5,6,7,8-Hexahydrochinazolinone⁸ entdeckt worden; ein derartiges Produkt liegt z. B. in CDCl₃ als Gemisch von etwa 65% 1,4,4,6-Tetramethyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinon (endoeycl. Doppelbindung) und etwa 35% 1,4,4-Trimethyl-6-methylen-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (exocycl. Doppelbindung) vor⁷.

scheint mit der $R. I. = 20$ und verliert bevorzugt NH_2CN und H^+ , wobei ein Ion $M^+ - 43$ (base peak), möglicherweise **12**, entsteht. M^+ fragmentiert weiters — vermutlich unter Abspaltung eines $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ -Bruchstückes oder von 2 Molekülen $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ aus dem Cyclohexanring — zu Aminodimethylpyrimidinkationen (m/e 123, $R. I. = 78$). Die übrigen Peaks besitzen nur kleine Intensitäten, vgl. exper. Teil.

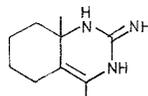
12, m/e 136

Über 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8- bzw. 4,8 a-Dimethyl-3,5,6,7,8,8 a-hexahydro-2(1H)-chinazolinimine bzw. -one bzw. -thione

Die Erfolge bei der Darstellung 4,4,6-trisubstituierter 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinimine (vgl. oben) ermutigten uns, auch die Synthese von 5,6- bzw. 4,5-kondensierten 3,4-Dihydro-2(1H)-pyrimidinimininen** der Typen **13** bzw. **14** zu versuchen.



13



14

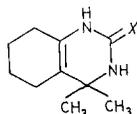
Um eine Verbindung des Typs **13** aufzubauen, stellten wir nach der Methode von Mukherji, Gandhi und Vig⁹ 2-Isopropylidencyclohexanon (**4**) dar und setzten das Keton mit Guanidin um. Dabei bildete sich — wie vorgesehen — das 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinazolinimin (**15**) in 90proz. Ausbeute. **15** ist stabiler als die Pyrimidinimine **1 a**³—**1 c** und **11** und läßt sich ohne Zersetzung aus Wasser umkristallisieren.

Die Strukturformel von **15** wird durch das NMR- sowie durch das Massenspektrum gesichert: Da im NMR-Spektrum kein Triplett für ein olefinisches Proton in Position 8 auftritt, muß sich auch beim Chinazolinimin **15** die Doppelbindung in 5,6-Stellung des Pyrimidinringes (= 4,8a-Stellung des Chinazolins) befinden (weitere NMR-Daten im exper. Teil).

* Für die bevorzugte Abspaltung von NH_2CN und H^+ und gegen den Verlust eines Fragmentes CH_3CHNH spricht, daß das Spirocyclohexan-chinazolinimin **25** analog wie **11** fragmentiert, siehe unten.

** Vgl. die Fußnote auf S. 142.

Im Massenspektrum von **15** findet man einen Molekülpeak ($M = 179$) der Intensität 11; das Molekülion verliert, wie schon bei den 4,4-Dialkylpyrimidinen (**1 a**³, **1 b**) beobachtet, unter Aromatisierung einen Methylrest vom C-4, wobei sich 4-Methyltetrahydrochinazoliniumionen (m/e 164, base peak) bilden.



15: X=NH

16: X=O

17: X=S

Da in der Literatur weder über Reaktionen des Isopropylidencyclohexanons **4** mit Harnstoff bzw. NH_4CNS noch über die zu erwartenden Reaktionsprodukte (**16**, **17**) referiert wird, versuchten wir, **4** auch mit Harnstoff bzw. NH_4CNS zu kondensieren. Die Umsetzung von **4** mit Harnstoff führten wir — analog wie *Harvey*¹⁰, * bzw. *Zigeuner*¹¹, * die Kondensation von Mesityloxid mit Harnstoff — unter Verwendung von wasserfreier HCl als Kondensationsmittel durch und erhielten in guter Ausbeute das 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1*H*)-chinazolinon (**16**). Die Synthese des entsprechenden Chinazolinthions **17** gelang — in Anlehnung an die Methode von *Robbins*¹² — durch Erhitzen von **4** mit NH_4CNS in Toluol am Wasserabscheider. Die Strukturformeln von **16** und **17** ergeben sich analog wie die des Imins **15** aus den NMR-Spektren, vgl. exper. Teil.

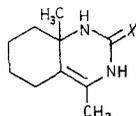
Zur Darstellung eines Chinazolinimins des Typs **14** setzten wir 1-(2-Methyl-1-cyclohexenyl)äthanon (**5**), das wir nach *Turner* und *Voitle*¹⁵ aus 1-Methyl-1-cyclohexen^{13, 14} und Acetylchlorid erhielten, mit Guanidin um. Die Ausgangsmaterialien reagierten aber weder in der Schmelze noch in Toluol bzw. Benzol am Wasserabscheider zum gewünschten Produkt **18**.

Um doch noch ein Chinazolinderivat mit der gewünschten Struktur darzustellen, wurde **5** auch mit Ammonrhodanid nach *Robbins*¹² umgesetzt, wobei sich — allerdings in mäßiger Ausbeute — das mit **17** isomere 4,8 a-Dimethyl-3,5,6,7,8,8 a-hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthion (**19**) bildete.

Die Strukturformel von **19** geht aus dem NMR- bzw. Massenspektrum hervor: Im NMR-Spektrum erscheint für die Protonen der CH_3 -Gruppe

* *Harvey*¹⁰ kondensierte Harnstoff mit Mesityloxid in Gegenwart wasserfr. HCl, wobei er, wie *Zigeuner*, *Fruchs* und *Galatik*¹¹ nachwies, ein 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4,6,6,6',6'-pentamethyl-4,4'-methylendi[2(1*H*)-pyrimidinimin] erhielt.

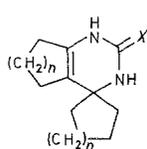
in Position 8a ein Singulett bei $\tau = 8,85$ ppm; die 4,4a-Lage der Doppelbindung ergibt sich aus dem Auftreten eines Singulett für die Methylprotonen am C-Atom 4 bei $\tau = 8,35$ ppm sowie zweier breiter Signale für H-1 und H-3 bei $\tau = 1,90$ bzw. $1,05$ ppm. Im Massenspektrum von **19** ($M = 196$) findet man einen Massenpeak der Rel. Intensität 43; M^+ verliert wie die Aminopyrimidine **1 a**⁸ bzw. **15** eine Methylgruppe bzw. aromatisiert sich, unter Bildung von 4-Methyl-2-thioo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-(bzw. -2,3,5,6,7,8-hexahydro-1)-chinazolinium-ionen (m/e 181, base peak).



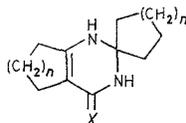
18: X=NH
19: X=S

Über die Reaktionen von Guanidin mit 2-Cycloalkylidencycloalkanonen

Die Umsetzungsprodukte von Cycloalkanonen, insbes. von Cyclopentanon, -hexanon und -heptanon bzw. ihrer Aldolreaktionsprodukte, der Cycloalkylidencycloalkanone **6**—**8** mit Harnstoff bzw. Thioharnstoff bzw. Ammonrhodanid wurden bereits sehr genau untersucht^{8, 16–26}. Dabei wurden aus den Cycloalkanonen in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen sowohl Spiro[cycloalkan-1,4'(1'*H*)-cycloalkenopyrimidin]-2'(3'*H*)-one **20**^{17–19} bzw. -thione **21**^{16–19} als auch Spiro[cycloalkan-1,2'(1'*H*)-cycloalkenopyrimidin]-4'(3'*H*)-one **22**^{21–24} bzw. -thione **23**^{20, 22, 23, 25} erhalten; aus den Cycloalkylidencycloalkanonen hingegen bilden sich nur die Spiro[cycloalkan-1,4'-cycloalkenopyrimidine] des Typs **20** bzw. **21**^{8, 16–20, 25, 26}. An der Synthese und Strukturaufklärung der genannten Verbindungen haben insbesondere *Zigeuner* und sein Arbeitskreis^{8, 16, 17, 21, 25, 26} großen Anteil.



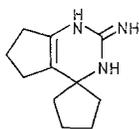
20: X=O
21: X=S



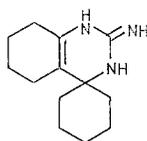
22: X=O
23: X=S

Unsere Experimente umfaßten die Umsetzungen von Cyclopentylidencyclopentanon (**6**), Cyclohexylidencyclohexanon (**7**) und Cycloheptylidencycloheptanon (**8**) mit Guanidin in der Schmelze bzw. in Toluol am Wasserabscheider. Es zeigte sich, daß **6**—**8** mit Guanidin — analog wie mit Harnstoff bzw. Thioharnstoff, siehe oben — ausschließlich zu

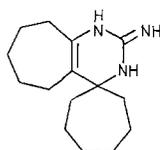
Dreikern-Spiroverbindungen, und zwar zum 1',5',6',7',-Tetrahydrospiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'*H*)-imin* (**24**) bzw. zum 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'*H*)-chinazolin-2'(3'*H*)-imin]** (**25**) bzw. zum 1',5',6',7',8',9'-Hexahydrospiro[cycloheptan-1,4'-cycloheptapyrimidin]-2'(3'*H*)-imin (**26**) reagieren.



24



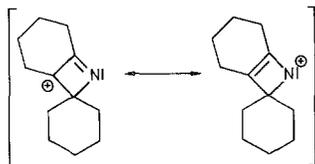
25



26

Die Strukturformeln der Verbindungen **24**—**26** gehen aus den NMR-Spektren hervor: In diesen findet man übereinstimmend für die Methylenprotonen des kondensierten Cycloalkanringes, die der 5,6-Doppelbindung des Pyrimidinringes benachbart sind, ein — meist kaum aufgespaltenes — Signal der Intensität 4 im Bereich von $\tau = 7,60$ — $8,10$ ppm; für die übrigen Methylprotonen des 4-spiro- bzw. des kondensierten Cycloalkanringes erscheint im Bereich von $8,10$ — $8,70$ ppm eine stärkere Resonanz entsprechender Intensität. Die Signale für die NH-Protonen fallen auch bei **24**—**26** (vgl. oben) zusammen, während in den NMR-Spektren der dargestellten Salze (Pikrat von **25**, Hydrochlorid von **26**) für H-1', H-3' und die Protonen der Aminogruppe in 2-Stellung, wie erwartet³ drei breite Singulets im Intensitätsverhältnis 1 : 1 : 2 erscheinen, vgl. exper. Teil.

Von **25** ($M = 219$) wurde auch ein Massenspektrum aufgenommen: In diesem findet man neben dem Molekülpeak nur zwei charakteristische Fragmente, nämlich $M^+ - 43$ (m/e 176, base peak) und $M^+ - 56$ (m/e 163, *R. I.* = 17); die Ionen der Masse 176 dürften — wie bei der Fragmentie-

27, m/e 176

rung von **11** — durch Abspaltung von NH_2CN und H^+ entstehen und als Spiro[benzazet-2,1'-cyclohexan]ylkationen **27** auftreten; das Fragment der Masse 163 bildet sich vermutlich — vgl. das MS von **16** — auch bei

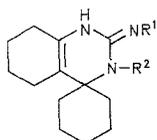
* Vgl. die Fußnote auf S. 142.

** Die Reihenfolge der spiroverknüpften Komponenten entspricht der englischen Rechtschreibung.

25 durch Abspaltung eines Teiles des Cyclohexanringes aus dem Molekülion, wobei 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-4-methylchinazolinradikalkationen entstehen.

Eine der zuletzt erwähnten Verbindungen, das Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'-chinazolin]-imin (**25**) wurde bereits von *Golov, Vodopjanov* und *Mushkin*^{27, 28} auf zwei verschiedenen Wegen, und zwar durch Kondensation von Cyclohexylidencyclohexanon mit Guanidinacetat/KOH in Isoamylalkohol²⁷ und durch Verseifung²⁸ der Cyanderivate **28 a** und **28 b**, welche sie aus Cyclohexylidencyclohexanon (**7**) und Cyanamid bzw. Dicyandiamid erhielten²⁹, synthetisiert.

Als diese Arbeiten erschienen, hatte schon einer von uns (*Wendelin*) unabhängig davon **7** mit Guanidin in der Schmelze zu **25** umgesetzt.



28 a: R¹=CN R²=H
b: R¹=H R²=CN

Experimenteller Teil*

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt; für die Dünnschichtchromatogramme (*DC*) wurden Platten mit Kieselgel GF 254 verwendet, deren Sorptionsschicht 2 Std. bei 120° getrocknet war. Als Fließmittel (*LM*) dienen Gemische von CHCl₃—MeOH—AcOH 90:30:5 (*LM I*) bzw. CHCl₃—MeOH 90:30 (*LM II*). Die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl₂ im UV betrachtet und schließlich durch Besprühen mit Benzidin/ AcOH angefärbt.

Zur Aufnahme der NMR-Spektren diente ein Perkin-Elmer R 12B (60 MHz); die chemical shifts sind als τ-Werte in ppm, bez. auf trimethylsilylpropansulfonsaures Na als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel diente *DMSO-d*₆.

AV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 1 b, 1 c, 11, 15, 24, 25 und 26

Das Guanidin und das jeweilige Keton werden in einem mit Natronkalkrohr verschlossenen Erlenmeyerkolben vermischt und unter Rühren mit einem Magnetrührstäbchen erwärmt. Nach Verflüssigung des Guanidins bei etwa 50° bilden sich zunächst zwei Phasen. Der Reaktionsbeginn kündigt sich durch Vermischung der beiden Phasen an (60—100°), worauf das Reaktionsgemisch häufig unter Wasserdampfentwicklung aufschäumt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden die Schmelzen über einen gewissen Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur gehalten.

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

Die Mengen der Ausgangsprodukte, die Temperatur des Wasser- bzw. Ölbadens bei Reaktionsbeginn (*BT*), die anschließend eingehaltenen Reaktionstemperaturen (*RT*) und -zeiten (*Z*), die Methoden zur Aufarbeitung der Ansätze, die Ausbeuten (*AB*) sowie die übrigen spezifischen Daten sind bei den einzelnen Verbindungen gesondert angegeben.

AV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 9 b und der Pikrate von 1 c, 11, 15 und 25

Die bei den einzelnen Pikraten angegebenen Quantitäten der Base und der Pikrinsäure (*PS*) wurden jede für sich in der angegebenen Menge *EtOH* gelöst, die Lösungen vereinigt, auf 50° erwärmt, 5 Min. bei 50° gehalten und schließlich einige Zeit bei 5° stehengelassen, wobei das *Pikrat* auskristallisierte.

1. *4,6-Diäthyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinimin (1 b)*

a) Darstellung nach *AV 1*: 2,95 g Guanidin und 6,3 g 5-Methyl-4-hepten-2-on (**2 b**); *BT*: 80°; *RT*: 85°; *Z*: 2 Stdn. Man pulverisiert die erkaltete kristalline Schmelze, digeriert einige Zeit mit 15 ml Äther und saugt ab. Rohausb. 7,2 g; *DC (LM I)*: $hR_f = 67$. Die freie Base zersetzt sich beim Umkristallisieren; ihre Struktur wurde aber durch das NMR- bzw. Massenspektrum gesichert.

NMR-Spektrum: Vgl. S. 143.

Massenspektrum (vgl. auch S. 142):

<i>m/e</i>	39	41	42	43	55	56	72	83	94	95	110	123	136	138	139	152	167
<i>R. I.</i>	11	15	22	61	17	8	11	19	8	16	7	6	6	100	11	19	9

b) *4,6-Diäthyl-4-äthoxy-2-amino-6-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-2-pyrimidinylumpikrat (9 b)*: Darstellung nach *AV 2*; 3,34 g **1 b** und 5,73 g *PS* in je 15 ml *EtOH*. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 173°, *AB*: 5,1 g.



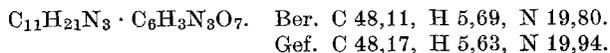
NMR-Spektrum und Umwandlungen: Vgl. S. 143.

2. *4,6-Diisopropyl-4-methyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinimin (1 c)*

a) Darstellung nach *AV 1*: 2,95 g Guanidin und 7,8 g 2,5,6-Trimethyl-4-hepten-3-on (**2 c**); *BT*: nicht feststellbar; *RT*: 80°; *Z*: 14 Stdn. Die Schmelze bildet beim Erkalten eine zähe dickflüssige Masse. Nach Anreiben mit Petroläther fällt ein farbloser kristalliner Niederschlag aus. Rohausb. 1,31 g; farblose Nadeln, *DC (LM I)*: $hR_f = 69$. Da das stark basische **1 c** rasch CO_2 aus der Luft aufnimmt, wurde ein *Pikrat* dargestellt. Die Strukturformel des Rohprodukts ergibt sich aus dem NMR-Spektrum.

NMR-Spektrum: Stimmt mit Ausnahme der NH-Signale, die zusammenfallen, mit dem von **1 c-Pikrat** überein.

b) **1 c-Pikrat**: Darstellung nach *AV 2*; 0,68 g **1 c** und 0,9 g *PS* in je 10 ml *EtOH*. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 192°; *AB*: 1,1 g.



NMR-Spektrum: je zwei CH_3 (Isopropylreste in Pos. 4 und 6) 9,15^d ($J = 6 \text{ Hz}$, $I = 6$) und 8,93^d ($J = 6 \text{ Hz}$, $I = 6$); CH_3 -4 8,78^s; H-5 5,48^s ($I = 1$); NH_2 -2 3,00^s, ^b ($I = 2$); H-3 und H-1 1,90^s, ^b und 0,78^s, ^b ppm (I je 1).

3. 4-Methyl-1,3-diaza-4-spiro[5,5]undecen-2(1H)-imin (**11**, $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3$)

a) Darstellung nach AV 1: 2,95 g Guanidin und 7,4 g Cyclohexylden-aceton (**3**); BT: 65°; RT: 80°; Z: 80 Min. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 30 ml Benzol unter Aufkochen gelöst. Beim Erkalten fällt **11** aus. Bräunliche Nadeln aus Benzol, Schmp. 109°, AB: 4,5 g. DC (LM I): $hR_f = 59$.

11 gibt keine genauen Analysenwerte, weil es nicht völlig CO_2 -frei dargestellt werden konnte. Die Strukturformel von **11** ist aber durch das NMR- und Massenspektrum gesichert.

NMR-Spektrum: 5 CH_2 (Pos. 7—11) 8,35—8,75; CH_3 -6 8,38^s; H-5 5,62^s; 3 NH 6,00^s, ^b ppm.

Massenspektrum (vgl. auch S. 144):

<i>m/e</i>	43	54	55	67/81	82	83	95	96	110	123	136	137	150	164	175	
<i>R. I.</i>	49	8	8	10	8	8	16	14	10	4	78	100	16	13	6	20

b) **11-Pikrat**: Darstellung nach AV 2; 1,36 g **11** in 5 ml EtOH und 1,72 g PS in 10 ml EtOH. Gelbe Prismen aus EtOH, Schmp. 166°, AB: 1,72 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Ber. C 47,05, H 4,93, N 20,57.
Gef. C 47,46, H 5,06, N 20,32.

4. 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinazolinimin (**15**)

a) Darstellung nach AV 1: 2,95 g Guanidin und 6,9 g Isopropyliden-cyclohexanon (**4**); BT: 80°, die Schmelze kristallisiert bereits kurz nach Reaktionsbeginn durch; RT: 80°; Z: 2 Stdn. Das erstarrte Reaktionsgemisch wird pulverisiert und mit Benzol unter Rühren kurz aufgeköcht; nach dem Abkühlen fällt **15** kristallin an. Farblose Stäbchen aus H_2O , Schmp. 198°, AB: 8,1 g. DC (LM I): $hR_f = 55$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3$. Ber. C 67,00, H 9,55, N 23,44.
Gef. C 66,73, H 9,55, N 23,62.

NMR-Spektrum: 2 CH_3 -4 8,90^s; 2 CH_2 -6 und -7 8,30—8,50; 2 CH_2 -5 und -8 7,90—8,25; 3 HN 5,5^s, ^b ppm; nach Ausschütteln mit D_2O kein Signal bei 5,5 ppm.

Massenspektrum (vgl. auch S. 146).

<i>m/e</i>	31	42	43	58	67	75	79	136	147	164	165	179
<i>R. I.</i>	11	9	11	9	4	4	4	4	4	100	15	11

b) **15-Pikrat**: Darstellung nach AV 2; 1,79 g **15** und 2,29 g PS in je 15 ml EtOH. Gelbe Nadeln aus EtOH, Schmp. 206°, AB: 2,6 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Ber. C 47,05, H 4,93, N 20,57.
Gef. C 47,12, H 5,13, N 20,77.

5. 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1H)-chinazolinon (**16**)

Man erwärmt 2,27 g Harnstoff und 7,2 g **4** in einem Dreihalskolben (Rührer, Gaseinleit- und -ableitrohr) unter Rühren im Ölbad auf 40°,

leitet 1 g trockenes HCl-Gas ein¹⁰, beläßt 10 Stdn. bei 40° und versetzt den gebildeten Kristallbrei mit Wasser, bis in der Wärme alles gelöst ist. Nach dem Abkühlen wird mit 2*N*-NaOH neutralisiert und in Eis gestellt, wobei **16** ausfällt. Das Rohprodukt wird mit Äther gewaschen und aus H₂O—*EtOH* (1,5 : 2,5) umkristallisiert. Farblose Plättchen, Schmp. 183°, *AB*: 3 g; *DC* (*LM* II): *hR_f* = 65.

C₁₀H₁₆N₂O. Ber. C 66,64, H 8,95, N 15,54.
Gef. C 66,57, H 9,04, N 15,49.

NMR-Spektrum: 2 CH₃-4 8,80s; CH₂-6 und CH₂-7 8,20—8,40; CH₂-5 und CH₂-8 7,90—8,20; NH-3 und NH-1 3,45s, ^b und 2,15s, ^b ppm.

6. 4,4-Dimethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthion (**17**)

2,9 g NH₄SCN und 5,66 g **4** werden in 20 ml Toluol¹² am Wasserabscheider erhitzt, bis die Wasserabscheidung aufhört. Nach dem Einengen der Reaktionslösung erhält man 3,32 g **17**. Farblose Polyeder aus *EtOH*, Schmp. 260°; *DC* (*LM* II): *hR_f* = 78.

C₁₀H₁₆N₂S. Ber. C 61,18, H 8,22, N 14,27.
Gef. C 61,08, H 8,38, N 14,06.

NMR-Spektrum: 2 CH₃-4 8,80s; CH₂-6 und CH₂-7 8,30—8,50; CH₂-5 und CH₂-8 7,8—8,2; H-3 und H-1 1,85s, ^b und 0,85s, ^b ppm.

7. 4,8*a*-Dimethyl-3,5,6,7,8,8*a*-hexahydro-2(1*H*)-chinazolinthion (**19**)

Man erhitzt 2,89 g NH₄SCN und 5,66 g 1-Acetyl-2-methyl-1-cyclohexen (**5**) in 15 ml Toluol und 0,6 g Cyclohexanol¹² am Wasserabscheider wie sub 6, verdampft zur Trockene und erhält nach Umkristallisieren des Rückstandes aus *EtOH* 0,35 g **19**. Farblose Nadeln, Schmp. 248°; *DC* (*LM* II): *hR_f* = 79.

C₁₀H₁₆N₂S. Ber. C 61,18, H 8,22, N 14,27, S 16,33.
Gef. C 62,51, H 8,44, N 13,45, S 15,12.

NMR-Spektrum: S. 146.

Massenspektrum (vgl. auch S. 147).

<i>m/e</i>	41	42	43	57	71	77	95	109	111	122	147	154	167	181	182	196	197
<i>R. I.</i>	32	62	24	26	20	19	11	5	5	5	13	12	10	100	10	43	5

8. 1',5',6',7'-Tetrahydro-spiro[cyclopentan-1,4'-cyclopentapyrimidin]-2'(3'*H*)-imin (**24**)

Darstellung nach *AV* 1: 5,9 g Guanidin und 15 g Cyclopentyliden-cyclopentanon (**6**); *BT*: 115°; *RT*: 100°; *Z*: 80 Min. Die beim Abkühlen festgewordene Schmelze wird zerrieben, in 40 ml *EtOH* unter Aufkochen gelöst und der beim Erkalten ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 145°, *AB*: 4,75 g. *DC* (*LM* I): *hR_f* = 71.

C₁₁H₁₇N₃. Ber. C 69,07, H 8,95, N 21,96.
Gef. C 68,93, H 9,10, N 21,81.

NMR-Spektrum: 5 CH₂ (Pos. 2—5 und 6') 8,2—8,6; 2 CH₂-5' und -7' 7,6—8,0; 3 NH 6,28^b ppm.

9. 5',6',7',8'-Tetrahydrospiro[cyclohexan-1,4'(1'H)-chinazolin]-2'(3'H)-imin
(**25**, C₁₃H₂₁N₃)

a) Darstellung nach AV 1: 5,9 g Guanidin und 17,8 g Cyclohexylden-cyclohexanon (**7**); BT: 115°; RT: 100°; Z: 80 Min. Die kristalline Schmelze wird mit 30 ml Benzol unter Rühren aufgeköcht. Nach dem Erkalten fallen 9,7 g **25** aus. Farblose Nadeln aus H₂O—EtOH, Schmp. 155°. DC (LM I): hR_f = 68.

Die Substanz ist hygroskopisch und konnte zudem nicht völlig frei von CO₂ dargestellt werden. Die Strukturformel wird aber durch das NMR- und Massenspektrum gesichert.

NMR-Spektrum: 3 NH 5,60^b ppm, sonst praktisch identisch mit dem NMR-Spektrum von **25-Pikrat**, vgl. sub 9c).

Massenspektrum (vgl. auch S. 148):

<i>m/e</i>	29	31	41	43	53	54	67	77	79	98	136	148	162	163	176	177	190	219
<i>R. I.</i>	13	25	7	9	3	3	3	4	5	6	3	6	12	17	100	17	7	15

b) Man erhitzt 5,9 g Guanidin und 17,8 g **7** in 70 ml Toluol am Wasserabscheider 6 Stdn. unter Rühren. Das Toluol wird im Vak. entfernt und der Rückstand aus H₂O—EtOH (10:1) umkristallisiert. AB: 6,2 g **25**, Schmp. 155°, mit dem nach 9a) dargestellten Produkt **25** lt. IR-Spektrum und hR_f (DC) identisch.

c) **25-Pikrat**: Darstellung nach AV 2; 1,1 g **25** und 1,61 g PS in je 10 ml EtOH. Gelbe Nadeln aus EtOH, Schmp. 189°, AB: 1,86 g.

NMR-Spektrum: 7 CH₂ (Pos. 2—6, 6' und 7') 8,20—8,50; 2 CH₂-5' und -8' 7,8—8,2 ppm; NH₂-2' 3,05^s (I = 2); 2 NH-3' und -1' 2,1^s und 0,6^s (I je 1); 2 ArH (Pikrinsäure) 1,35^s ppm.

10. 1',5',6',7',8',9'-Hexahydro-spiro[cycloheptan-1,4'-cycloheptapyrimidin]-2'(3'H)-imin · HCl (**26** · HCl)

Darstellung nach AV 1: 2,95 g Guanidin und 10,3 g Cycloheptyliden-cycloheptanon (**8**); BT: nicht feststellbar, da die Reaktion sehr langsam vor sich geht. RT: 90°; Z: 24 Stdn. Das Reaktionsgemisch erstarrt beim Abkühlen amorph; es wird in 70 ml Benzol gelöst, die benzol. Lösung mit 30 ml 1N-HCl ausgeschüttelt und abgetrennt. Nach 24stdg. Stehen setzt sich **26** · HCl ab (in der wäßr. Phase entsteht beim Alkalisieren kein Niederschlag). Farblose Nadeln aus H₂O mit wenig EtOH, Schmp. 199° AB: 1,7 g; DC (LM I): hR_f = 77.

C₁₅H₂₅N₃ · HCl. Ber. C 63,47, H 9,23, N 14,80.

Gef. C 63,71, H 9,20, N 14,58.

NMR-Spektrum: 9 CH₂ (Pos. 2—7 und 6'—8') 8,0—8,7; 2 CH₂-5' und -9' 7,6—8,0; NH₂-2 2,75^s, ^b (I = 2); H-1' und H-3' 0,15^s, ^b und 1,40^s, ^b ppm (I je 1).

Literatur

¹ W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **106**, 1479 (1975).

² W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **107**, 133 (1976).

³ W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).

⁴ W. Traube und R. Schwarz, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 3163 (1899).

⁵ W. Wayne und H. Adkins, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 3401 (1940).

- ⁶ G. Zigeuner und H. Jahnel, unveröffentlicht; vgl. Fußnote in W. Wendelin, Mh. Chem. **105**, 387 (1974).
- ⁷ H. Schmidt, Dissertation Graz 1968.
- ⁸ G. Zigeuner, V. Eisenreich, H. Weichsel und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1731 (1970).
- ⁹ S. M. Mukherji, R. P. Gandhi und O. P. Vig, J. Indian chem. Soc. **33**, 853 (1956).
- ¹⁰ M. T. Harvey, Chem. Abstr. **47**, 601 (1953); **51**, 12157, 14863 (1957).
- ¹¹ G. Zigeuner, E. Fuchs und W. Galatik, Mh. Chem. **97**, 43 (1966).
- ¹² T. E. Robbins, Chem. Abstr. **45**, 5726 (1951).
- ¹³ N. Zelinsky, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 2877 (1901).
- ¹⁴ W. A. Mosher, J. Amer. Chem. Soc. **62**, 552 (1940).
- ¹⁵ R. B. Turner und D. M. Voile, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 1403 (1951).
- ¹⁶ G. Zigeuner, G. Gübitz und V. Eisenreich, Mh. Chem. **101**, 1686 (1970).
- ¹⁷ G. Zigeuner, W. Adam und H. Weichsel, Mh. Chem. **97**, 55 (1966).
- ¹⁸ C. Podesva und A. F. McKay, Chem. Abstr. **55**, 16451, 25860 (1961).
- ¹⁹ C. Podesva, E. J. Tarlton und A. F. McKay, Canad. J. Chem. **40**, 1403 (1962).
- ²⁰ H. Hartmann und R. Mayer, J. prakt. Chem. **30**, 87 (1965).
- ²¹ G. Zigeuner und G. Gübitz, Mh. Chem. **101**, 1547 (1970).
- ²² A. F. McKay, E. J. Tarlton und C. Podesva, J. org. Chem. **26**, 76 (1961).
- ²³ A. F. McKay, C. Podesva, E. J. Tarlton und J. M. Billy, Canad. J. Chem. **42**, 10 (1964).
- ²⁴ H. C. Scarborough und W. A. Gould, J. org. Chem. **26**, 3720 (1961).
- ²⁵ W. B. Lintschinger, Dissertation Graz 1973.
- ²⁶ G. Gübitz, Dissertation Graz 1970.
- ²⁷ V. G. Golov, V. G. Vodopjanov und J. J. Mushkin, J. org. Khim. **7**, 2104 (1971).
- ²⁸ V. G. Golov, V. G. Vodopjanov und J. J. Mushkin, J. org. Khim. **7**, 2212 (1971).
- ²⁹ V. G. Golov, V. G. Vodopjanov und J. J. Mushkin, Chem. Abstr. **78**, 72183 (1973).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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