

Über die Reaktionen von monosubstituierten Guanidinen mit α,β -ungesättigten Ketonen**

Über Heterocyclen, 63. Mitteilung

Winfried Wendelin*, Karl Schermanz,
Alfred Fuchsluger und Anton Harler

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 2. August 1978. Angenommen 14. November 1978.
Von den Autoren zur Veröffentlichung freigegeben 23. März 1980)

The Reactions of Monosubstituted Guanidines with α,β -Unsaturated Ketones

Action of methyl-, benzyl- and phenylguanidine on mesityloxyde yields the 2- R^3 -imino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines resp. 2- R^3 -aminopyrimidines **8b**, **c** and **e**, cyclohexylidenacetone reacts with benzylguanidine to give the 2-benzylimino-4-methyl-1,3-diazaspiro[5.5]undeca-4-en resp. the benzylaminodiazaspiroundecadien (**8d**). The isomeric 1- and 3- R^3 -pyrimidinimines (resp. -amines) **9b—e** and **10b—e** are not formed in the reaction. The structures were proved by spectroscopical and chemical methods.

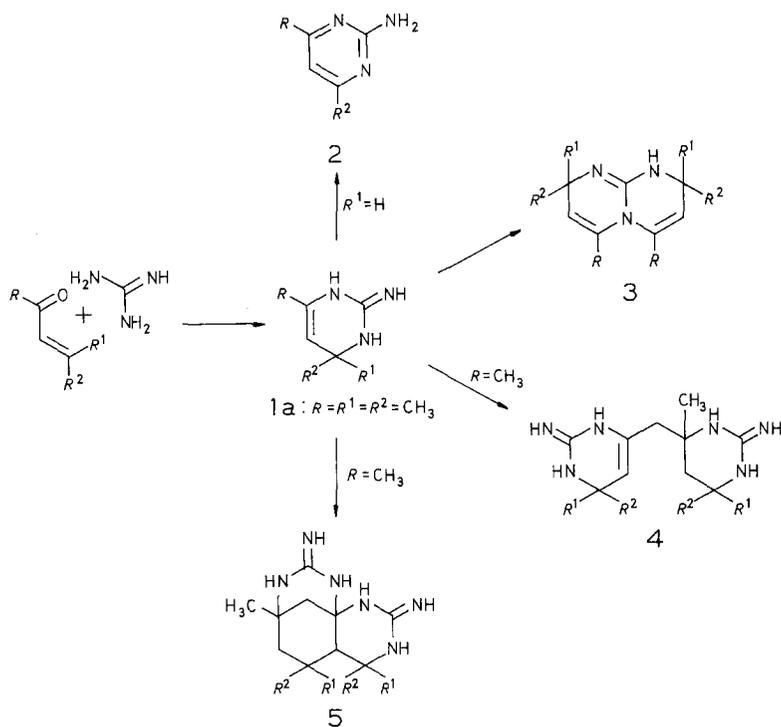
(*Keywords: Guanidines, monosubstituted; Ketones, α,β -unsaturated; Pyrimidines, 2-alkylimino-1,2,3,4-tetrahydro*)

Einleitung

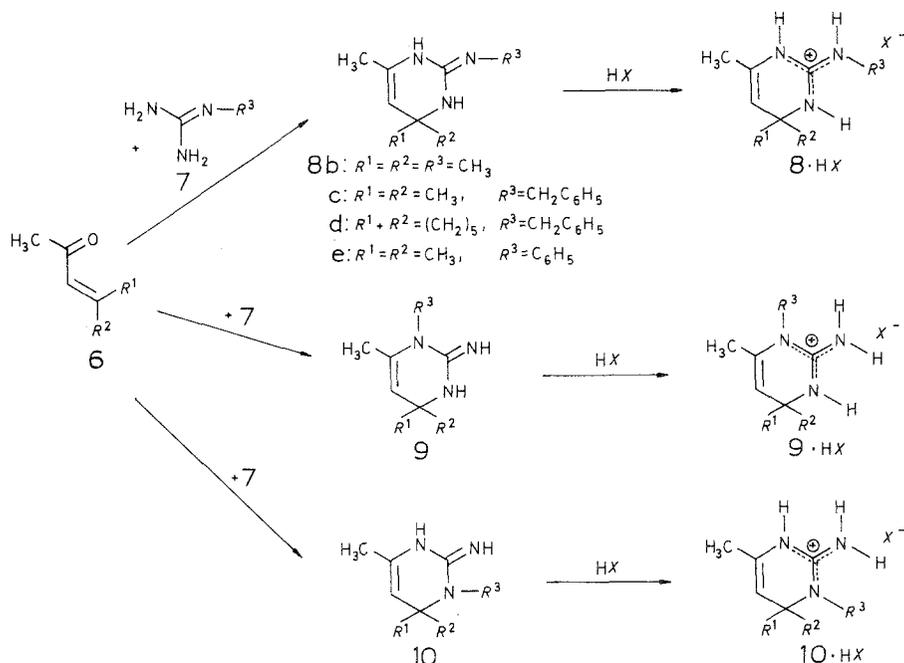
In einer Reihe von Arbeiten befaßten sich *Wendelin* und Mitarbeiter¹⁻⁶ mit dem Studium der Reaktionen von α,β -ungesättigten Ketonen mit Guanidin. Dabei wurden als Primärprodukte stets

** Herrn Prof. Dr. G. Zigeuner zum 60. Geburtstag gewidmet.

3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimine (**1**) erhalten. Die Dihydroaromaten **1** sind stabil, wenn sie am gesättigten Kohlenstoffatom-4 des Pyrimidinringes zwei Substituenten ($\neq \text{H}$) besitzen^{2,3,5,6}, spalten dagegen leicht unter Bildung von Aromaten **2** Wasserstoff ab, wenn einer der Reste am C-4 ein Wasserstoffatom ist. Neben den genannten Pyrimidinen **1** und **2** bilden sich bei der Umsetzung gewisser Alkenone mit Guanidin auch 2:1-Kondensate des Typs **3**^{4,5} und 2:2-Kondensate **4**³ bzw. **5**⁵.



In der vorliegenden Arbeit wird nun untersucht, welche Basen sich bei Einwirkung von monosubstituierten Guanidinen **7** auf α,β -ungesättigte Ketone **6** bilden. Da die Reaktion von **6** mit **7** prinzipiell zu drei isomeren Verbindungen, nämlich zu 2-(*R*³-Imino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinen **8** und (oder) zu 1-*R*³- bzw. 3-*R*³-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidiniminen **9** bzw. **10** führen kann³, war insbesondere von Interesse, ob sich einheitliche Reaktionsprodukte **8** bzw. **9** bzw. **10** oder Isomerengemische aus **8**—**10** bilden würden:



Ergebnisse und Diskussion

Methoden zur Bestimmung der Struktur von 2-(R^3 -Imino)pyrimidinen 8 bzw. 1- und 3- R^3 -Pyrimidinimininen 9 und 10

Zur Erkennung der Struktur der von uns dargestellten Kondensate von Alkenonen und substituierten Guanidinen verwendeten wir a) NMR-spektroskopische Methoden und b) eindeutige Totalsynthesen.

a) Die Bestimmung der Strukturformeln von Pyrimidinimininen 8—10 auf der Basis der NMR-Spektren der freien Basen ist nicht möglich, da bei Pyrimidinen des Typs 8—10 (ähnlich wie bei Basen 1^{3,6}, z. B. 1a³) für die zwei NH-Protonen keine getrennten Signale erscheinen bzw. zu erwarten sind³.

Dagegen treten bei den Salzen von Basen 1 bzw. 8—10 (z. B. bei den Pikraten von 1a³ bzw. von 8b—d) häufig getrennte NH-Signale auf. Formel 8 trifft zu, wenn für die drei NH-Protonen des Salzes 8 · HX drei getrennte Resonanzen erscheinen, bzw. — ein zusätzlicher Beweis — wenn eine Kopplung der NH-Protonen der Amino- bzw. Immoniumgruppe in 2-Stellung von 8 · HX mit benachbarten Protonen des Restes R^3 (z. B. wenn $R^3 = \text{CH}_3$ oder $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) zu beobachten ist.

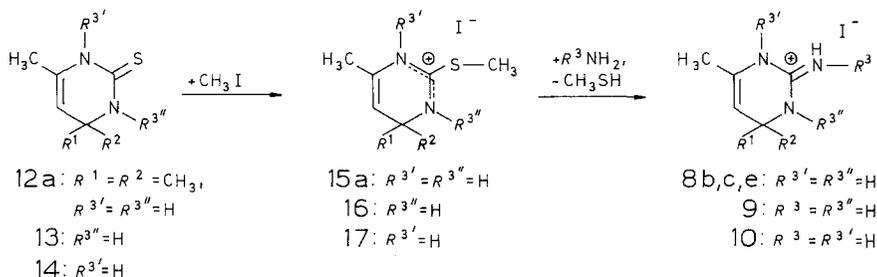
Erscheinen für die drei NH-Protonen des untersuchten Salzes zwei Singulets im Intensitätsverhältnis 2 : 1 (bisher noch nie beobachtet), so

besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß die zugrunde liegenden Base als Pyrimidinimin bzw. -amin **9** oder **10** vorliegt (**9** und **10** sind aber nicht sicher unterscheidbar; auch Formel **8** kann in diesem Falle nicht ausgeschlossen werden, da bei gewissen Substituenteneinflüssen 2 NH-Protonen äquivalent sein könnten).

Treten für die NH-Protonen des Salzes nur ein Signal der Intensität 3 oder undeutliche bzw. verdeckte Signale auf (wie z. B. bei **8e**), so können die Isomeren NMR-spektroskopisch nicht unterschieden werden.

Die beschriebene spektroskopische Methode beruht auf der (fast ebenen) Struktur der Kationen $8 \cdot H^+ - 10 \cdot H^+$; die gute Resonanzstabilisierung der Kationen entspricht der des nicht substituierten Guanidiniumions.

b) Zur gezielten Darstellung der 2-(R^3 -Imino)tetrahydropyrimidine **8** bzw. 1- R^3 - und 3- R^3 -Dihydropyrimidine **9** und **10** können verschiedene Wege beschrrieben werden. Besonders einfach ist die im Formelbild gezeigte Reaktionsfolge, die zur Synthese des Pyrimidinderivates $8c \cdot HI$ bereits von *Zigewner* und *Wede*⁸ mit Erfolg eingesetzt wurde.



Um z. B. 2-(R^3 -Imino)tetrahydropyrimidine **8** darzustellen, geht man von 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinthionen **12**^{9, 10} aus, methyliert mit Methyljodid zu 3,4-Dihydro-2-methylthio-2(1*H*)-pyrimidinylidiniumjodiden **15**^{8, 11} und erhält durch Behandeln mit Aminen die Hydrojodide der Pyrimidine **8**. Analog sollten sich 1- R^3 - bzw. 3- R^3 -pyrimidinimine **9** bzw. **10** aus 1- bzw. 3-substituierten Pyrimidinthionen **13**¹²⁻¹⁴ bzw. **14**¹¹ über zum Teil schon bekannte Thiuroniumsalze **16** (vgl.^{8, 15}) bzw. **17** (vgl.^{8, 11}) und Überführung derselben in Imine **9** bzw. **10** mit NH_3 aufbauen lassen (der letzte Schritt wurde noch nicht beschrieben, analoge Austauschreaktionen sind aber bekannt¹⁶⁻¹⁹).

Auch die Hydrolyse der Pyrimidinimine **8**—**10** zu korrespondierenden Pyrimidinonen **18** mit gesicherter Struktur eignet sich als (indirekter) Strukturbeweis (= NR^3 in **8**—**10** durch =O ersetzt).

2-Methylimino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8b**)

Methylguanidin reagiert mit Mesityloxid beim Erhitzen (ohne Lösungsmittel) zu einem festen Kristallkuchen, aus dem durch Digerie-

ren mit Benzol in guter Ausbeute eine einheitliche Base isoliert werden kann, die in wäßriger Lösung stark alkalisch reagiert.

Die isolierte Verbindung besitzt laut Analyse und NMR-Spektrum die Summenformel $C_8H_{13}N_3$ und ist demnach durch Reaktion von 1 mol Methylguanidin und 1 mol Mesityloxid unter Austritt von Wasser entstanden. Im NMR-Spektrum der dargestellten Base findet man neben dem erwarteten Singulett für die 6 Methylprotonen in 4-Stellung ($\delta = 1,07$ ppm) für die Methylprotonen der Methylgruppe in Pos. 6 und das olefinische Proton in Pos. 5, die *cisoid* allylisch koppeln, Dubletts der Intensität 3 bzw. 1 bei $\delta = 1,60$ bzw. 4,34 ppm ($J = 3$ Hz); daraus ergibt sich, daß das Methylguanidin—Mesityloxid-Kondensat (wie das entsprechende Guanidinkondensat **1a**³) eine Doppelbindung in 5,6-Stellung besitzt. Für die Methylprotonen am Stickstoff tritt ein Singulett bei $\delta = 2,6$ ppm auf, für die 3NH-Protonen findet man eine einzige breite Resonanz der Intensität 3 bei $\delta = 4,5-5,2$ ppm.

Das beschriebene NMR-Spektrum zeigt eindeutig, daß das Methylguanidin—Mesityloxid-Kondensat ein einheitliches Produkt ist und entweder als 2-Methylimino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8b**) oder als 1- bzw. 3-Methyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimin **9b** bzw. **10b** (nicht aber als Gemisch) vorliegt. Dem NMR-Spektrum kann aber nicht entnommen werden, ob der Base die Strukturformel **8b**, **9b** oder **10b** zukommt.

Um mittels NMR-Spektroskopie feststellen zu können, ob das Reaktionsprodukt als **8b** oder **9b** oder **10b** vorliegt, stellten wir von der Base ein Pikrat dar und nahmen davon ebenfalls ein NMR-Spektrum auf. In diesem erscheinen nun für die drei NH-Protonen drei getrennte Signale der Intensität 1, nämlich zwei Singulett bei $\delta = 8,08$ und 9,23 ppm (NH-3 und -1) und ein Quartett bei $\delta = 7,36$ ppm ($J = 7$ Hz), welches augenscheinlich durch Kopplung der NH-Protonen mit den Methylprotonen der Methylamino- bzw. Methylimmoniumgruppe in 2-Stellung entsteht, da für die letzteren bei $\delta = 2,89$ ppm ein Dublett ($J = 7$ Hz) auftritt. Das NMR-Spektrum beweist demnach, daß das untersuchte Salz als **8b**-Pikrat vorliegt und die zugrunde liegende Base ein 4,4,6-Trimethyl-2-methylimino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8b**) ist; bei **9b**- bzw. **10b**-Pikrat müßte ja für die Methylprotonen jeweils ein Singulett erscheinen.

Der Nachweis, daß **8b** eine Methylimino-Gruppe in 2-Stellung besitzt, gelang uns auch durch Behandeln von **8b** mit Wasser bei 100°, wobei die Methylimino-Gruppe von **8b** unter Bildung des 4,4,6-Trimethyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinons durch die Oxogruppe verdrängt wurde³ (identisch mit dem nach Traube²⁰ aus Diacetonamin-oxalat und KOCN dargestellten Produkt).

Das Hydrojodid von **8b** bildet sich laut DC auch bei Einwirkung von Methylamin auf das 4,4,6-Trimethyl-2-methylthio-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidiniumjodid (**15a**) (Darstellung vergleiche^{8,11}) und — zugleich mit anderen

Produkten — bei der Alkylierung des 4,4,6-Trimethyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimins (**1a**) (Dst.³) mit Methyljodid.

Das Methylguanidin—Mesityloxid-Kondensat **8b** und die unten beschriebenen Pyrimidine **8c**—**e** können in drei tautomeren Formen, nämlich als 2-(*R*³-Imino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine **8I** oder als isomere 2-(*R*³-Amino)-1,4- oder 3,4-dihydropyrimidine **8II** bzw. **8III** auftreten. In Lösung stehen diese drei Formen laut NMR-Spektrum im Gleichgewicht, so daß keine Aussage darüber möglich ist, ob eine der drei Formen bevorzugt auftritt. In dieser Arbeit wird daher vereinfachend stets von 2-(*R*³-Imino)tetrahydropyridiniminen **8** (Form I) gesprochen).

*2-Benzylimino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin und
2-Benzylimino-4-methyl-1,3-diazaspiro[5.5]undeca-4-en*

Benzylguanidin reagiert mit Mesityloxid beim Erhitzen in guter Ausbeute zum 2-(Benzylimino)-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8a**), dessen Strukturformel sich (mit Ausnahme der Lage des Benzylrestes) aus dem NMR- und dem Massenspektrum ergibt (vgl. exper. Teil).

Um festzustellen, an welches Stickstoffatom des dargestellten Pyrimids der Benzylrest gebunden ist, setzten wir auch diese Base in ethanolischer Lösung mit Pikrinsäure zu einem Pikrat um.

Dabei bildete sich allerdings nicht nur **8c**-Pikrat, sondern auch 4-Ethoxy-4,6,6-trimethyl-2-benzylimino-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinylumpikrat (**19c**-Pikrat), welches aus **8c**-Pikrat durch Addition von Ethanol an das positivierete Kohlenstoffatom 6 entsteht. Das Vorliegen von **19c**- neben **8c**-Pikrat läßt sich an Hand des NMR-Spektrums des isolierten Pikratgemisches beweisen. Aus Analyse und NMR-Spektrum ergibt sich auch, daß im Produktgemisch **8c**- und **19c**-Pikrat ungefähr im Molverhältnis 1:1 enthalten sind (vgl. exper. Teil).

Informationen zur Struktur der beiden Komponenten **8c** und **19c** des Pikratgemisches ergeben sich entsprechend der beschriebenen Erkennungsmethode für 2-(*R*³-Imino)tetrahydropyrimidine **8** ebenfalls aus dem NMR-Spektrum.

In diesem erscheint für **8c**-Pikrat auf Grund der Kopplung zwischen den Benzylprotonen und dem benachbarten NH-Protonen für erstere ein Dublett bei $\delta = 4,53$ ppm und für letztere ein Triplett bei $\delta = 7,71$ ppm ($J = 7$ Hz); für die Benzylprotonen von **19c**-Pikrat wird ein Dublett bei $\delta = 4,49$ ppm ($J = 7$ Hz) beobachtet, das Signal für das benachbarte NH ist verdeckt ($\delta \sim 7,35$ ppm). Für die restlichen NH-Protonen treten Singulett bei $\delta = 8,32$ und 9,30 bzw. 8,09 und 8,41 ppm (**8c**-Pikrat bzw. **19c**-Pikrat) auf.

Cyclohexyldenacetone setzt sich mit Guanidin bei 90° zu einem roten Harz um, welches laut DC viel 2-Benzylimino-4-methyl-1,3-diazaspiro[5.5]undeca-4-en (**8d**) enthält; **8d** wurde, da die freie Base nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, als **8d**-Pikrat isoliert. Die Strukturformel des Salzes ergibt sich analog wie jene von **8c**-Pikrat aus dem NMR-Spektrum.

Vom Benzyliminopyrimidin **8e** und vom Pikrat des Diazaspiroundecans **8d** wurden auch Massenspektren aufgenommen. Die Molekülionen **8e**⁺ bzw. **8d**⁺ zerfallen bei der Ionisierung bevorzugt zu Benzylkationen (*m/e* 91), die den Base-Peak verursachen. Auch die übrige Fragmentierung steht im Einklang mit den angegebenen Strukturformeln (vgl. exper. Teil).

4,4,6-Trimethyl-2-phenylimino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (8e)

In einem weiteren Experiment ließen wir — als Vertreter der arylsubstituierten Guanidine — Phenylguanidin^{21,22} auf Mesityloxid einwirken. Bei der Aufarbeitung des Ansatzes erhielten wir eine laut DC einheitliche Base, die auf Grund der Elementaranalyse und des Massenspektrums die Summenformel C₁₃H₁₇N₃ besitzt. Das NMR-Spektrum der Base (vgl. exper. Teil) ergab wie bei den 2-*R*³-Iminopyrimidinen **8b—d**, daß die isolierte Substanz einheitlich ist und entweder als Phenyliminopyrimidin **8e** oder als isomeres 1- bzw. 3-Phenylpyrimidinimin **9e** bzw. **10e** vorliegt.

Um entscheiden zu können, ob der isolierten Base Formel **8e**, **9e** oder **10e** zukommt, stellten wir ein Pikrat dar. Unglücklicherweise fallen im NMR-Spektrum dieses Pikrates die Signale für die 3NH-Protonen mit jenen für die Phenylprotonen zusammen, so daß die beschriebene Erkennungsmethode für 2-(*R*³-Imino)pyrimidine **8** nicht angewendet werden kann.

Mit Rücksicht auf den einheitlichen Verlauf der Reaktionen von Methyl- bzw. Benzylguanidin mit α,β -ungesättigten Ketonen zu 2-(*R*³-Imino)pyrimidinen **8b—d** durften wir nun aber annehmen, daß sich auch bei der Umsetzung von Phenylguanidin mit Mesityloxid bevorzugt das 2-Phenylimino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin **8e** bildet. Wir stellten daher für Vergleichszwecke zunächst nur **8e** auf einem anderen eindeutigen Wege dar.

Dazu methylierten wir 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1*H*)-pyrimidinthion (**12a**) mit Methyljodid und behandelten das gebildete Thiuroniumsalz **15a** (Dst. vgl.^{8,11}) in ethanolischer Lösung mit Anilin, wobei sich Methylmerkaptan abspaltete. Das erhaltene Pyrimidinyliumjodid **8e·HI** führten wir mit einer ethanolischen Lösung von Pikrinsäure in das 4,4,6-Trimethyl-2-phenylamino-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinyliumpikrat (**8e**-Pikrat) über.

Das auf diesem Wege dargestellte **8e**-Pikrat wurde mit dem Pikrat des Mesityloxid—Phenylguanidin-Kondensates verglichen und ist mit diesem laut DC, Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt, IR-Spektrum, NMR- und Misch-NMR-Spektrum völlig identisch. Auf die Synthese der 1-Phenyl- bzw. 3-Phenylisomeren **9e** bzw. **10e** konnte daher verzichtet werden.

Schlußfolgerungen

Die beschriebenen synthetischen und spektroskopischen Strukturbeispiele zeigen, daß Methyl- bzw. Benzyl- bzw. Phenylguanidin mit

Mesityloxid bzw. Cyclohexyldenaceton ausschließlich zu 2-(*R*³-Imino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidinen **8** reagieren und sich also stets die beiden freien Aminogruppen bzw. die freie Amino- und die freie Iminogruppe des substituierten Guanidins an den positivierten Kohlenstoff in β -Stellung bzw. den Carbonylkohlenstoff des Alkenons addieren, während sich die substituierte Amino- bzw. Iminogruppe nicht an der Reaktion beteiligt.

Daraus folgt, daß in monosubstituierten Guanidinen unabhängig von den elektronischen Eigenschaften des Substituenten (CH_3 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2$: + I-Effekt; C_6H_5 : + I < —M-Effekt) die beiden freien Aminogruppen bzw. freie Amino- und freie Iminogruppe gegenüber Alkenonen immer eine höhere Nucleophile besitzen als die substituierte Amino- bzw. Iminogruppe. Die Größe des Substituenten (C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ sehr voluminös, CH_3 sehr klein) beeinflußt die beobachtete Nukleophilitätsrelation (—NH_2 bzw. $\text{=NH} > \text{—NHR}$ bzw. =NR in monosubstituierten Guanidinen) nicht.

Die erhaltenen Befunde erlauben, zu prognostizieren, daß sich bei weiteren Umsetzungen von monosubstituierten Guanidinen mit α,β -ungesättigten Ketonen als Primärprodukte sehr wahrscheinlich wiederum einheitliche 2-(*R*³-Imino)pyrimidine **8** bilden werden. Experimente, die die Richtigkeit dieser Vorhersage bestätigen sollen, sind im Gange.

Experimenteller Teil*

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktapparat nach Dr. Totoli bestimmt. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC) verwendeten wir Fertigplatten Polygram SIL 6/UV 254 der Fa. Macherey Nagel & Co. Als Fließmittel dienten Gemische von CHCl_3 -*MeOH*-Eisessig 90:30:5 (FMI) bzw. Benzol-*MeOH*-Eisessig 95:5:5 (FMII) bzw. Benzol-*MeOH*-Eisessig 90:10:3 (FMIII) bzw. CHCl_3 -*MeOH*-Ether-Eisessig 35:10:5:1 (FMIV). Die Chromatogramme wurden nach dem Trocknen mit Cl_2 behandelt, im UV betrachtet und schließlich durch besprühen mit Leukomalachitgrün in EtOH^2 angefärbt (grünblaue Flecken).

Die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen der IR-Spektren (in cm^{-1}) bedeuten: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv; die chemical shifts der ¹H-NMR-Spektren (alle 90 MHz) sind als δ -Werte in ppm bezogen auf trimethylsilylpropansulfonsaures Na als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders angegeben, *DMSO-d*₆.

1a—4a. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-(*R*³-Imino)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine **8b—e** (AV 1)

Die angegebenen Mengen des substituierten Guanidins und des jeweiligen Ketons werden in einem mit Natronkalkrohr verschlossenen Erlenmeyerkolben vermischt und im Ölbad unter Rühren langsam erwärmt. Nach Auflösung des Guanidins wird während der angegebenen Zeit (*Z*) auf die angegebene (In-

* Herrn K. Koller danken wir für die Durchführung eines Teiles der Experimente.

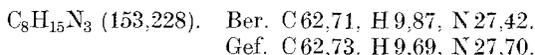
nen-)Temperatur (T) erhitzt. Die Methoden zur Aufarbeitung des z. T. schon in der Hitze, z. T. nach dem Erkalten erstarrten Reaktionsgemisches, die Ausbeuten (AB) und die spezifischen Daten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

1b, 2b und 4b. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pikrate von 8b—e (AV 2)

Die angegebenen Mengen des Pyrimidins **8** und der Pikrinsäure werden — jede für sich — in den vorgesehenen Mengen *EtOH* gelöst. Nach Vereinigung der beiden Lösungen erhitzt man kurz zum Sieden und läßt das Pikrat im Kühlschrank auskristallisieren. Die Ausbeuten (AB) und sonstigen spezifischen Daten sind bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

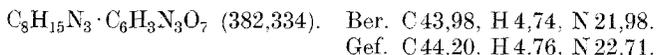
1. 2-Methylimino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (8b)

a) **8b**: Durchführung laut AV 1. Ansatz: 3,65 g (50 mmol) Methylguanidin, 4,9 g (50 mmol) Mesityloxid; $Z = 3$ h, $T = 70^\circ$. Aufarbeitung: Die Schmelze kristallisiert sofort nach Reaktionseintritt (bei etwa 60°) aus. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch zerrieben und in 15 ml Benzol kurz aufgeköcht. Man erhält ein chromatographisch reines, farbloses Kristallisat, das abgesaugt und aus *EtOH* umkristallisiert wird. Farblose Plättchen vom Schmp. 198° , AB = 5,86 g. DC (FMI): $hRf = 45$. **8b** ist in H_2O in der Wärme löslich, die wäBr. Lösung reagiert stark alkalisch.



IR: 3 450—3 260 (s), 3 100 (m), 2 960 (s), 1 654 (s), 1 605 (s), 1 585—1 575 (s), 1 490 (m), 1 450 (s), 1 380/1 370 (s), 1 354 (m), 1 340 (s), 1 240 (s), 1 165 cm^{-1} (s).
NMR-Spektrum: Vgl. allgem. Teil.

b) **8b**-Pikrat: Durchführung laut AV 2. Ansatz: 1,53 g **8b** und 2,75 g Pikrinsäure in je 12 ml *EtOH*. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 163° , AB 2,1 g.



IR: 3 490 (m), 3 430 (w), 3 370 (s), 3 270 (m), 3 095 (w), 2 970 (w), 1 705 (m), 1 668 (s), 1 638/1 630 (s), 1 605 (s), 1 560 (s), 1 365 (s), 1 314 (s), 1 295 (m), 1 275 (m), 1 160 (m), 1 075 (m), 710 cm^{-1} (s).

NMR: $2 CH_3$ -4 1,33^s; CH_3 -6 1,84^s; CH_3-NH (Methylaminorest-2) 2,89^d und 7,36^q ($I = 1$), J je 7 Hz; H-5 4,71^s; H-1 8,08^s; H-3 9,23^s ppm.

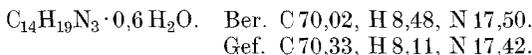
c) *Methylierung des 4,4,6-Trimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinimins (1a)*: 2 g **1a**³ und 2,2 g Methyljodid werden in 20 ml absol. *EtOH* 3 h unter Rückfluß erhitzt. Laut DC des Reaktionsgemisches (FMI), entsteht — neben anderen Reaktionsprodukten — viel **8b** ($hRf = 45$; hRf von **1a**: 38).

d) *Umsetzung des 4,4,6-Trimethyl-2-methylthio-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinylumjodids (15a)*¹¹ mit Methylamin: 3 g **15a** werden mit 20 ml einer 33proz. absol. ethanolschen Methylaminlösung versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Dabei bildet sich laut DC (FMI) hauptsächlich **8b** ($hRf = 45$).

e) Überführung von **8b** in 4,4,6-Trimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinon (**18a**): 2 g rohes, laut DC reines **8b** (Dst. vgl. sub. 1 a) werden in 20 ml H₂O 12 h unter Rückfluß erhitzt. Dabei entweicht Methylamin. Man kühlt (5°) und erhält 0,5 g **18a** vom Schmp. 194°, laut IR-Spektrum und Schmp. identisch mit einem nach Traube²⁰ dargestellten Pyrimidinon **18a**. Im Filtrat von **18a** ist neben weiterem **18a** noch **8b** vorhanden.

2. 2-Benzylimino-4,4,6-trimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8c**)

a) **8c**: Durchführung laut AV 1. Ansatz: 7,5 g (50 mmol) Benzylguanidin¹⁹, 4,9 g (50 mmol) Mesityloxid, $Z = 3$ h, $T = 65^\circ$. Aufarbeitung: Der rotgefärbte, feste Schmelzkuchen wird mit Ether digeriert und die rohe Base abgesaugt. Durch Umkristallisieren aus EtOH—H₂O erhält man 8 g **8c**, weiße Kristalle vom Schmp. 112°. DC (FMI): $hRf = 72$. **8c** ist leicht löslich in MeOH, Aceton und Essigester und schwerlöslich in H₂O; die wäbr.-ethanol. Lösung reagiert stark alkalisch.



IR: 3 270 (m), 3 040/3 015 (w), 2 975/2 955 (m), 1 650 (s), 1 605 (m), 1 575 (s), 1 455 (s), 1 380 (s), 1 335 (s), 1 230 (s), 746 (s), 696 cm⁻¹ (s).

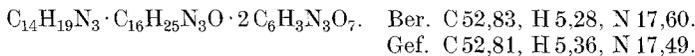
NMR: 2 CH₃-4 1,15^s; CH₃-6 1,66^s; H-5 und CH₂ (Benzylrest) 4,4^s ($I = 3$); 3 NH 7,00—8,00^b und 5,50—6,15^b; C₆H₅ 7,34^s ppm.

Massenspektrum (vgl. auch allgem. Teil):

MS: <i>m/e</i>	39	41	42		58
R. I.	11	10	11		20
Fragment					(CH ₃) ₂ C=NH ₂
	65	91	106	131	214
	19	100	4	4	14
		C ₇ H ₇			
					229
					8
					8c ⁺

b) 1:1-Gemisch von **8c**-Pikrat und 4-Ethoxy-2-benzylamino-4,6,6-trimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinyliumpikrat (**19c**-Pikrat):

Durchführung laut AV 2. Ansatz: 2 g **8c** in 15 ml EtOH und 2,5 g Pikrinsäure in 15 ml EtOH. Nach Umkristallisieren des erhaltenen Pikrats aus EtOH werden gelbe Kristalldrüsen vom Schmp. 138° erhalten, die laut Analyse und NMR-Spektrum als 1:1-Gemisch von **8c**-Pikrat und **19c**-Pikrat (nicht: **8c**-Pikrat·0,5 C₂H₅OH) vorliegen. AB: 2 g. DC (FM IV): hRf (**8c**) = 20; hRf (**19c** und Pikrinsäure) = 66.



NMR-Spektrum (vgl. auch allgem. Teil): Die folgenden Intensitäten beziehen sich auf die Intensität 4 für 4 *Ar*H in 2 mol Pikrinsäure.

(a) Signale für **8c**·H⁺: 2 CH₃-1,30^s; CH₃-6 1,81^s ($I = 3$); (C₆H₅)CH₂NH-2 4,53^d und 7,71^t ($I = 1$), J je 7 Hz; H-5 4,71^s ($I = 1$); NH-3 und NH-1 8,22^s und 9,30^s (?), I je 1.

(b) Signale für **19c**·H⁺: CH₃ (Ethoxyrest-4) 1,06^t ($I = 3$); 2 CH₃-6 1,30^s; CH₃-4 1,46^s; CH₂-5 1,2—1,7 (AB-System?); CH₂ (Ethoxyrest-4) 3,38^d (C₆H₅)CH₂NH-2 4,49^d und 7,35 (?), verdeckt); NH-1 und NH-3 8,09^s und

8,41^s (?); C₆H₅ (**8c**- und **19c**-Pikrat) 7,33^s ($I = 10$); 4 *Ar*H (Pikrinsäure) 8,61^s ppm.

3. 2-Benzylimino-4-methyl-1,3-diazaspiro[5.5]undeca-4-en-2-ylim-pikrat (**8d**-Pikrat)

Durchführung laut AV 1. Ansatz: 7,5 g (50 mmol) Benzylguanidin¹⁹, 6,9 g (50 mmol) Cyclohexylidenacetone, $Z = 2$ h, $T = 90^\circ$. Aufarbeitung: Beim Abkühlen des rotbraunen Reaktionsgemisches bildet sich ein zähflüssiges Harz, welches nicht angerieben werden konnte. Wirlöstendaher die Hälfte des Harzes in 40 ml *EtOH*, versetzten mit 7,5 g Pikrinsäure in 40 ml *EtOH*, erhitzen kurz auf 50° und erhielten beim Abkühlen ein noch unreines, klebriges Pikrat, aus dem durch mehrfaches Umkristallisieren mit Aktivkohle aus *EtOH*—H₂O 1,5 g **8d**-Pikrat, gelbe Kristalldrüsen vom Schmp. 142° erhalten wurden. DC (FM IV): hRf (**8d**) = 22, hRf (Pikrinsäure) = 62.

C₁₇H₂₃N₃ · C₆H₃N₃O₇ (498,47). Ber. C 55,41, H 5,25, N 16,85.
Gef. C 55,43, H 5,35, N 16,78.

IR: 3420 (w), 3360 (m), 3260 (w), 3080 (w), 2940/2920 (m), 1700 (s), 1660/1632/1605 (s, s, s), 1565/1550 (m, m), 1365 (s), 1333/1315 (s, s), 1270 cm⁻¹ (s).

NMR: 5 CH₂ (Pos. 6—10) 1,30—1,72^b; CH₃-4 1,85^s; CH₂—NH (Benzylaminorest-2) 4,55^d und 7,68^t, J je 7 Hz; H-5 5,03^s; C₆H₅ 7,35^s; NH-1 7,90^s; NH-3 9,45^s; 2 *Ar*H (Pikrinsäure) 8,61^s ppm.

MS: <i>m/e</i>	65	91	98	106	212	213	226	269
R. I.	14	100	12	18	12	45	63	40
Fragment		C ₇ H ₇				<i>M</i> -C ₄ H ₈	<i>M</i> -C ₃ H ₇	8d ⁺

4. 4,4,6-Trimethyl-2-phenylimino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**8e**)

a) **8e**: Durchführung laut AV 1. Ansatz: 4,05 g (30 mmol) Phenylguanidin und 2,94 g (30 mmol) Mesityloxid; $Z = 4$ h, $T = 80^\circ$. Aufarbeitung: Nach dem Abkühlen wird der erstarrte Schmelzkuchen (fast reines **8e**) zerrieben und aus Essigester umkristallisiert. Farblose rhombische Kristalle vom Schmp. 190° , AB 3,2 g. DC (FM II): $hRf = 20$; mit FM III: $hRf = 56$. **8e** ist in H₂O fast unlöslich, in *EtOH* und Benzol dagegen löslich. Die ethanolisch-wäßr. Lösung reagiert basisch.

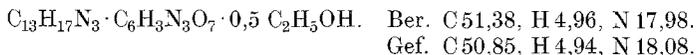
C₁₃H₁₇N₃ · 0,25 H₂O. Ber. C 71,03, H 8,02, N 19,12.
Gef. C 71,06, H 8,00, N 19,28.

IR: 3397 (m), 3140 (w), 3060 (m), 2950/2910/2850 (s, s, m), 1695 (m), 1645—1660 (s), 1585 (s), 1475/1430 (m/s), 1385 (s), 1340 (s), 1235 (s), 1055 (m), 910 (m), 830 (m), 770 (s), 700 cm⁻¹ (s).

NMR (CDCl₃): 2 CH₃-4 1,05^s; CH₃-6 1,42^s; H-5 4,24^s; H-3' und H-5' (Phenylrest) 7,20^t ($J = 7$ Hz, $J = 2$); H-2' und 6' bzw. H-4' (Phenylrest) 6,80—7,10^b ppm ($I = 3$). 2NH verdeckt durch Signale der Phenylprotonen.

MS: <i>m/e</i>	42	57	77	82	91	98	100	107	118	159	200	215
R. I.	37	5	23	18	11	17	23	15	16	6	100	39

b) **8e**-Pikrat: Durchführung laut AV 2. Ansatz: 1 g **8e** in 10 ml *EtOH* und 1,33 g Pikrinsäure in 10 ml *EtOH*. Feine gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 128° , AB 1,3 g.



Die gefundenen Analysenwerte stimmen nur bei Einrechnung von 0,5 mol Kristallalkohol mit den berechneten Werten überein. Der Kristallalkohol wird hartnäckig festgehalten und ist auch durch längeres Trocknen bei 80° im Vakuum nicht zu entfernen. Das halbe Molekül Kristallalkohol ist auch im NMR-Spektrum quantitativ nachweisbar; es ist (laut NMR-Spektrum) nicht chemisch gefunden.

IR: 3 250 (m), 2 970 (m), 2 930 (m), 1 710 (w), 1 660 (s), 1 635 (s), 1 605 (s), 1 565 (s), 1 550 (s), 1 510 (m), 1 495 (m), 1 330/1 315 (s, s), 1 280 cm^{-1} (s).

NMR: CH_3 (Kristallalkohol) 1,1^t ($J = 7 \text{ Hz}$, $I = 0,5$, bezogen auf H-5); 2 CH_3 -4 1,30^s; CH_2 (Kristallalkohol) 3,55^a (I , bezogen auf H-5 = ca. 1); H-5 4,77^s; C_6H_5 7,26—7,60^b; 2 ArH (Pikrinsäure) 8,77^s; 3 NH 8,1—9,5^b ppm.

c) **15 a** (vgl.^{8,11}): 7,8 g 3,4-Dihydro-4,4,6-trimethyl-2(1H)-pyrimidinthion (**12 a**) werden in 300 ml CHCl_3 gelöst, mit 21,3 g Methyljodid versetzt und 2 Tage in der Kälte gerührt. Beim Eindampfen fällt **15 b** kristallin an. Zur Reinigung löst man den Niederschlag in CHCl_3 und versetzt unter Rühren mit Ether, wobei **15 a** auskristallisiert. AB = 12,6 g.

d) Überführung von **15 a** mit Anilin in **8 e**·HI und weiter in **8 e**-Pikrat:

3 g (10 mmol) **15 a** und 1,2 g (0,13 mmol) Anilin werden in 20 ml absol. EtOH gelöst und 4 Tage unter Rückfluß erhitzt, wobei das entweichende Methylmerkaptan in KOH aufgefangen wird. Nach Beendigung der Reaktion verdampft man das EtOH, zuletzt im Hochvakuum (Anilin), wobei ein brauner harziger Rückstand, der laut DC viel **8 e**·HI enthält, anfällt.

1 g dieses Rückstandes wird in 10 ml EtOH gelöst, mit einer Lösung von 1,3 g Pikrinsäure in 10 ml EtOH vereinigt und das Gemisch zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen und längerem Reiben mit einem Glasstab fallen 0,5 g **8 e**-Pikrat an. Das erhaltene **8 e**-Pikrat schmilzt nach Umkristallisieren aus EtOH bei 128° und ist laut *hRf*-Wert (DC), Schmelzpunkt, Mischschmp., NMR- und Misch-NMR-Spektrum mit dem sub 4 b) dargestellten **8 e**-Pikrat völlig identisch.

Literatur

- 1 W. Wendelin und R. Kirsch, Mh. Chem., in Vorbereitung.
- 2 W. Wendelin und W. Kern, Mh. Chem. **110**, 861 (1979).
- 3 W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- 4 W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **106**, 1479 (1975).
- 5 W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **107**, 133 (1976).
- 6 W. Wendelin, A. Harler und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **107**, 141 (1976).
- 7 H. A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, 4. Aufl. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie. 1964.
- 8 G. Zigeuner und F. Wede, unveröffentlicht; vgl. F. Wede, Dissertation Graz 1975.
- 9 G. Zigeuner, A. Frank, H. Dujmovits und W. Adam, Mh. Chem. **101**, 1415 (1970).
- 10 T. E. Robbins, US-Patent 2,539,480; vgl. Chem. Abstr. **45**, 5726 e (1951).
- 11 G. Zigeuner, T. Strallhofer, F. Wede und W.-B. Lintschinger, Mh. Chem. **106**, 1469 (1975).
- 12 G. Zigeuner, W. Galatik, W.-B. Lintschinger und F. Wede, Mh. Chem. **106**, 1219 (1975).

- ¹³ *G. Zigeuner, K. Kollmann, W.-B. Lintschinger und A. Fuchsgruber, Mh. Chem.* **107**, 183 (1976).
- ¹⁴ *W.-B. Lintschinger, Dissertation Graz 1973, dort weitere Literatur.*
- ¹⁵ *W. Traube und H. Lorenz, Ber. dtsh. chem. Ges.* **32**, 3156 (1899).
- ¹⁶ *M. E. Kreling und A. F. McKay, Canad. J. Chem.* **40**, 143 (1962).
- ¹⁷ *D. J. Brown und B. T. England, J. Chem. Soc.* **1971 (C)**, 425.
- ¹⁸ *D. J. Brown, J. Chem. Soc.* **1971 (C)**, 2507.
- ¹⁹ *K. King und S. M. Tonkin, J. Chem. Soc.* **1946**, 1063.
- ²⁰ *W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges.* **27**, 277 (1894).
- ²¹ *C. E. Brown, J. Amer. Chem. Soc.* **55**, 1280 (1933).
- ²² *J. L. Hughes, R. C. Lin, T. Eukoji, M. Carroll, J. W. Bastian und P. D. Luna, J. Med. Chem.* **18**, 1077 (1975).