

**Synthese arylsubstituierter 2-Pyrimidinamine,
Dihydro-2-pyrimidinamine und Pyrimido[1,2—*a*]pyrimidine
durch Reaktion von Guanidin mit Chalkonen****

Über Heterocyklen, 77. Mitteilung

Winfried Wendelin* und Hannes Kerbl

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

(Eingegangen 2. August 1978, Angenommen 14. November 1978. Von den Autoren
zur Veröffentlichung freigegeben 10. Juni 1983)

*Synthesis of Arylsubstituted 2-Pyrimidinamines, Dihydro-2-pyrimidinamines and
Pyrimido[1,2—*a*]pyrimidines by Reaction of Guanidine with Chalcones
(Heterocyclic Compounds, 77. Commun.)*

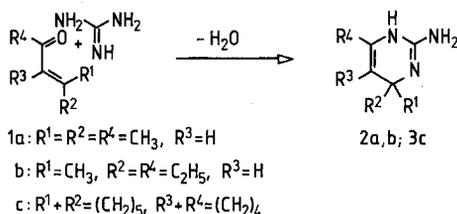
4- and 4'-methoxy-, 4-hydroxy- and 2-hydroxychalcone **4e**, **k**, **f** and **g**, respectively, are transformed by action of guanidine in benzene to yield 4-(4-methoxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamine (**6e** = **6k**) and hydroxyphenylpyrimidinamines **6f** and **g**, respectively. In contrast, 4- and 4'-chlor-, 4'-brom- and 4'-phenylchalcone **4h**, **l-n** resp. react with guanidine under analogous conditions to give 4,6-diaryl-1,4-dihydro-2-pyrimidinamines **5h**, **l-n**. The bases **5h**, **l-n** also tend to aromatize, but they can be stabilized by transformation into salts **5h**, **l-n**·HCl with hydrochloric acid. Heating of **5n** in DMF under atmospheric oxygen yields 4-(4-biphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamine (**6n**). Action of guanidine on 4'-nitrochalcone **4o** in chloroform affords 2-amino-4-nitrophenyl-6-phenyl-tetrahydro-4-pyrimidinol **8o**, which is transformed by hydrochloric acid into 6-nitrophenyl-dihydropyrimidinamine-hydrochloride **5o**·HCl. Treating of the latter with sodiummethylat in methanol yields the very stable dihydropyrimidinamine **5o**. Action of guanidine on 4-chlor- and 4'-bromchalcone **4h** and **m** respectively (in addition to **5h** and **m**) yields 2,4,6,8-tetraaryl-1,4-dihydro-2*H*-pyrimido[1,2—*a*]pyrimidines **7h** and **m**, respectively.

(*Keywords: Chalcones, reactions with guanidine; Guanidine, reactions with chalcones; 2-Pyrimidinamines, 4,6-diaryl; 2-Pyrimidinamines, dihydro, 4,6-diaryl, and salts; 4*H*-Pyrimido[1,2—*a*]pyrimidines, 1,6-dihydro-2,4,6,8-tetraaryl, and salts*)

** Herrn Prof. Dr. Erwin Schauenstein mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

Eingehende Untersuchungen über die Reaktionen von Guanidin mit α,β -ungesättigten Ketonen ergaben¹⁻⁵, daß sich durch Einwirkung von Guanidin auf 3,3-disubstituierte 2-Propen-1-one wie **1 a**—**c** stets stabile 1,4-Dihydro-2-pyrimidinamine wie **2 a**¹, **b**² bzw. höhere Kondensate wie **3 c**^{2,3} bilden:



Im Gegensatz dazu setzt sich das in 3-Stellung nur monosubstituierte 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (**4 d**) („Chalkon“) mit Guanidin zu einer instabilen Verbindung, dem 4,6-Diphenyl-1,4-dihydro-2-pyrimidinamin (**5 d**) um, welches in ethanolischer Lösung unter Luftsauerstoff bereits bei Zimmertemperatur zum Aromaten **6 d** weiterreagiert. Der Nachweis von **5 d** gelang *Wendelin* und *Harler*⁴ durch Überführung der instabilen Base in ihr stabiles Hydrochlorid **5 d**·HCl*. Als Nebenprodukt bildet sich bei der Umsetzung des Chalkons **4 d** mit Guanidin ein (2:1)-Kondensat, das 1,6-Dihydro-2,4,6,8-tetraphenyl-4 H-pyrimido-[1,2-*a*]pyrimidin (**7 d**)⁵⁻⁷

Ergebnisse

Um zu prüfen, welchen Einfluß verschiedene Substituenten *R* und *R'* in den beiden Phenylresten von **5** auf die Stabilität von Dihydropyrimidinaminen **5** ausüben, setzten wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit die substituierten Chalkone **4 e**—**o** mit Guanidin um und untersuchten die gebildeten Produkte. Ein wichtiges Ziel dabei war, durch Reaktion von Guanidin mit einem Chalkon mit stark elektronenabziehenden Substituenten wie Nitrochalkon **4 o** zu einem Dihydropyrimidinamin **5** zu gelangen, welches im Gegensatz zu den bisher dargestellten Basen **5**⁴

* Die Stabilität von Salzen wie **5 d**·HCl führen die gen. Autoren⁴ auf die positive Ladung im Kern zurück, die die Oxydation (vermutlich verbunden mit einer Abspaltung von Hydridionen aus Pos. 4) verhindert.

stabil ist. Zugleich wollten wir feststellen, ob und in welchem Maße sich Guanidin mit substituierten Chalkonen **4** auch zu Pyrimidopyrimidinen **7** umsetzt.

Reaktion von Guanidin mit 4- bzw. 4'-Methoxy- und 4- bzw. 4'- und 2-Hydroxychalkon (4e, k, f, j, g)

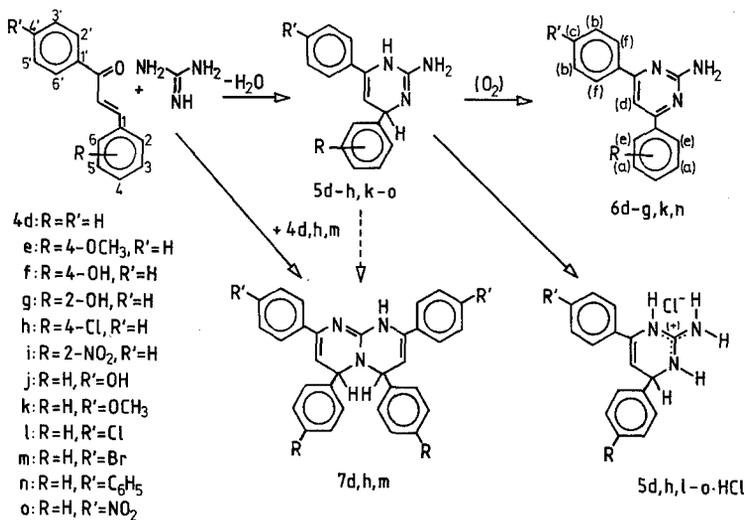
Die Umsetzung des 4- bzw. 4'-Methoxychalkons **4e** bzw. **k** mit Guanidin führten wir analog wie die Kondensation von Chalkon **4d** mit Guanidin, bei der sich ein Gemisch von Dihydropyrimidinaminhydrochlorid **5d**·HCl und Pyrimidopyrimidinhydrochlorid **7d**·HCl gebildet hatte^{4,5}, in Benzol durch. Dabei reagiert Guanidin mit den beiden Ketonen direkt und in guter Ausbeute jeweils zum selben Produkt, dem 4-(4-Methoxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**6e** = **6k**). Versuche, die entsprechenden Dihydropyrimidinamine **5e** bzw. **5k** durch Extrahieren des Reaktionsgemisches mit wäßr. HCl als **5e** bzw. **k**·HCl aus der Reaktionslösung abzutrennen, blieben ohne Erfolg, die primär gebildeten Dihydroaromaten **5e** bzw. **k** werden augenscheinlich schon während der Reaktion zu **6e** = **6k** oxydiert⁸. Auch Pyrimidopyrimidine **7e** bzw. **k** konnten nicht nachgewiesen werden. Die Einwirkung von Guanidin auf 4- bzw. 2-Hydroxychalkon **4f** bzw. **g** führt zu mehreren Reaktionsprodukten, von denen ebenfalls nur die gebildeten Aromaten, das 4-(4-Hydroxyphenyl)- und das 4-(2-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**6f** bzw. **g**) isoliert werden konnten. Die Abtrennung eines definierten Produktes aus dem bei der Umsetzung von 4'-Hydroxychalkon **4j** mit Guanidin gebildeten Reaktionsgemisch gelang nicht.

6e (= **6k**) und **6f** fluoreszieren im UV-Licht (366 nm) in ethanolischer Lösung und auf DC-Platten intensiv blaugrün, die 2-Hydroxyphenylverbindung **6g**, allerdings nur auf DC-Platten, rosarot. Ihre Strukturformeln ergeben sich aus den Analysen und den Spektren: In den NMR-Spektren des *p*-Methoxy- bzw. des *p*-Hydroxyphenylpyrimidins **6e** bzw. **f** erscheinen Dubletts ($J = 9$ Hz) für die Protonen a bzw. Protonen e (AB-Systeme, vgl. Formelbild) bei höherem bzw. wesentlich tieferem Feld als für die Protonen des unsubstituierten Benzols ($\delta = 7,27$ ppm)⁹, wobei die Dubletts für die Protonen e mit den Signalen für die Protonen f des Phenylrestes überlappen. Die Resonanzen für die Protonen b und c (Phenylrest-6) sowie für das Proton d in 5-Stellung des Pyrimidinringes liegen bei etwas tieferem Feld als die Signale für Protonen im Benzol. Auch die Resonanzen der Protonen im 2-Hydroxyphenylkörper **6g** lassen sich gut analysieren, vgl. exper. Teil.

Im IR-Spektrum von **6e** (= **6k**) findet man zwei Banden für die NH-Valenzschwingungen (NH₂) bei 3320 und 3200 cm⁻¹, in den IR-Spektren von **6f** und **g** je zwei scharfe Banden für OH und NH₂ bei ca. 3500 und 3380 cm⁻¹. Weiters treten bei **6e**–**g** starke Banden für Aromaten-Valenzschwingungen bzw. NH-Deformationsschwingungen zwischen 1500 und 1640 cm⁻¹ sowie für ArH-out-of-plane-Schwingungen zwischen 700 und 900 cm⁻¹ auf. In den IR-

Spektren der Aromaten **6** erscheinende Banden, die zur Unterscheidung von Aromaten **6** und Dihydropyrimidinen **5** bzw. Dihydropyrimidopyrimidinen **7** geeignet sind, werden weiter unten besprochen.

Die Hydroxyphenylpyrimidinamine **6f** und **g** sind noch nicht literaturbekannt. Methoxyphenylpyrimidinamin **6d** hingegen wurde von *Baddar et al.*¹⁰ bereits durch Kondensation von Guanidin mit 1-(4-Methoxyphenyl-3-phenyl-2-propion-1-on dargestellt.



Reaktionen von Guanidin mit 4- bzw. 4'-Chlor-, 4'-Brom- und 4'-Phenylchalkon (**4h, l-n**)

Bei der Einwirkung von Guanidin auf 4-Chlorchalkon **4h** in Benzol am Wasserabscheider (2,5 Stunden Rückfluß) bilden sich nebeneinander Pyrimidopyrimidin **7h** und 6-(4-Chlorphenyl)-4-phenyl-1,4-dihydro-2-pyrimidinamin (**5h**)*. Daneben entsteht lt. DC eine kleine Menge Aromat **6h**, der ebenso wie die nachgenannten Aromaten **6l, m, n** durch seine Fluoreszenz auf der DC-Platte und den relativ großen *hRf*-Wert erkannt wurde. Die Reindarstellung von **6h** gelang jedoch nicht. **7h** und

* NMR-spektroskopisch kann nicht entschieden werden, ob die dargestellten Dihydroaromaten als 1,4-Dihydro-2-pyrimidinamine **5** oder als tautomere 1,6-Dihydropyrimidinamine bzw. 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimine oder als Isomergemische vorliegen, da die NH-Signale bei Zimmertemperatur zusammenfallen oder nicht gut erkenntlich sind (Überlappung mit *ArH*-Signalen). Stellvertretend für die zutreffende Formulierung werden die dargestellten Basen in dieser Arbeit als 1,4-Dihydro-2-pyrimidinamine **5** bezeichnet, vgl. auch¹.

5h lassen sich nach Überführung in Hydrochloride mit wäßr. HCl trennen: **7h**·HCl (siehe unten) scheidet sich zwischen der wäßrigen und der Benzolphase ab, das Dihydropyrimidinamin-hydrochlorid **5h**·HCl kann aus der Benzolphase durch Eindampfen und mehrfache Reinigung des erhaltenen Rückstandes (siehe exper. Teil) isoliert werden.

Im Gegensatz zum 4-Chlorechalon **4h** reagieren die in Position 4' durch Chlor bzw. Brom substituierten Chalkone **4l** bzw. **m** mit Guanidin in Benzol schon bei 50° in hohen Ausbeuten zu den 1,4-Dihydro-2-pyrimidinaminen **5l** bzw. **m**. Die Basen **5l** bzw. **m** fallen aus den Reaktionsgemischen direkt aus, mußten aber, da sie sich bei Reinigungsversuchen als instabil erwiesen, zur Charakterisierung in Hydrochloride **5l** und **m**·HCl übergeführt werden. Bei der Kondensation von 4'-Bromchalon **4m** mit Guanidin wurden aus dem benzolischen Filtrat von **5m** noch zwei weitere Basen, Pyrimidinylpropanon **13m** und Pyrimidopyrimidin **7m** gewonnen, siehe unten. Die Abtrennung der bei beiden Reaktionen lt. DC gebildeten Aromaten **6l** und **6m** hingegen gelang nicht.

Bei der Umsetzung von Guanidin mit 4'-Phenylchalon **4n** in Benzol am Wasserabscheider, die langsamer als die vorgenannten Reaktionen abläuft (4 Stunden Rückfluß), bildet sich als Hauptprodukt (Ausb. 60%) analog das 6-Biphenyldihydropyrimidinamin **5n**. Da **5n** ebenso wie **5l**, **m** beim Umkristallisieren zur Aromatisierung und Zersetzung neigt, wurde auch diese Base mit ethanolischer HCl in ein stabiles Hydrochlorid (**5n**·HCl) umgewandelt. Der Aromat **6n** entsteht im Reaktionsgemisch lt. DC ebenfalls, seine Isolierung gelang jedoch nicht.

Bei der Umsetzung der Chalkone **4h**, **l**—**n** mit Guanidin bilden sich Aromaten **6l**—**n** nur in geringem Maße. Am Beispiel des Biphenylylphenyldihydropyrimidinamins **5n** (Rohprodukt) konnte jedoch gezeigt werden, daß bei erhöhter Temperatur auch relativ stabile Dihydropyrimidine aromatisieren: **5n** reagiert bei 150° in DMF glatt zum 4-(4-Biphenylyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**6n**). Da die Ausbeute an **6n** unter 50% lag, könnte auch eine Disproportionierung von **5n** stattgefunden haben. Ein analoger Versuch zur Dehydrierung des Bromphenyldihydropyrimidinamins **4m** in DMF erbrachte kein eindeutiges Ergebnis: Es bildeten sich etwa 5 Produkte, deren Auftrennung nicht gelang.

Die Strukturformeln der Dihydroaromaten **5h**, **l**—**n**·HCl (sowie von **5o** und **5o**·HCl, siehe unten) sind durch IR-, NMR- und Massenspektren gesichert.

Charakteristisch für Dihydropyrimidine **5**·HCl (und Basen **5**) sind insbesondere die in den NMR-Spektren zu beobachtenden Signale für die Methin- und olefinischen Protonen in 4- und 5-Stellung, die miteinander AB-Systeme bilden. Die beiden Protonen koppeln mit 5—

6 Hz, die entsprechenden Dubletts erscheinen im Bereich zwischen $\delta = 4,8$ und $5,9$ ppm (die beiden Resonanzen liegen gelegentlich, z. B. bei **5 n**·HCl sehr nahe beisammen und können auch zusammenfallen). Ebenfalls charakteristisch für das Vorliegen von Dihydropyrimidinen **5** ist, daß die Protonen des frei drehbaren Phenylrestes am gesättigten C-Atom-4 nur durch ein schmales Signal ($\delta = 7,4$ — $7,5$ ppm) angezeigt werden, während bei Aromaten **6** (als Folge des —*M*-Effektes des Pyrimidinringes und der Rotationsbehinderung) für die 2,6- bzw. 3,5- und 4ständigen Protonen auch des Phenylrestes in 4-Stellung getrennte Signale (Tiefeldverschiebung der *o*-Protonen) erscheinen.

In den IR-Spektren ist das Auftreten einer (manchmal schwach aufgespaltenen) Bande mit unterschiedlicher Intensität im Bereich von 1660 — 1690 cm^{-1} für Salze von Dihydropyrimidinaminen **5** typisch. Die Bande ist auf die Enamingruppierung in **5** zurückzuführen und tritt — soweit beobachtet — auch bei den freien Basen **5** auf. Für das Pyrimidopyrimidin **7 m** und das Hydrochlorid von **7 h** findet man ähnlich je zwei Banden zwischen 1630 und 1680 cm^{-1} , wohingegen Aromaten **6** im Bereich über 1640 cm^{-1} gewöhnlich nicht absorbieren. Für Pyrimidinamine **6** charakteristisch sind eine (**6 g, n**) bzw. zwei (**6 d**⁴—**f**) Banden (vermutlich von NH-Deformationsschwingungen herrührend) im Bereich 1510 — 1560 cm^{-1} , die bei den Salzen von **5** und **7** nicht erscheinen (die freien Basen vom Typ **5** hingegen absorbieren im Bereich um 1530 cm^{-1}). Im Bereich der NH-Valenzschwingungen (3440 — 3200 cm^{-1}) sind die Dihydroaromaten **5** von den Pyrimidinaminen **6** kaum zu unterscheiden. Dagegen ist die NH-Absorption der Salze von **5** bzw. **7** breit und uncharakteristisch (2300 — 3500 cm^{-1}). Die Lage der wichtigsten IR-Banden ist im exp. Teil bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

Bei Betrachtung der Massenspektren der Hydrochloride der vier Dihydropyrimidinamine **5 h, 1—n** und der Base **5 o** zeigen sich ebenfalls gemeinsame Charakteristika: Die Peaks für die Molekülionen erscheinen durchwegs mit hoher Relativer Intensität (R.I. > 60; Base **5 o**: R.I. = 16); die Molekülionen verlieren einerseits H-Atome bzw. H₂, wobei sich Aminopyrimidiniumionen (*M*-1) bzw. Pyrimidinaminradikalkationen (*M*-2) (Base Peak im Massenspektrum von **5 o**) bilden, und andererseits (bevorzugt) Phenyl- bzw. Chlorphenylradikale vom C-Atom in 4-Stellung, wobei Pyrimidiniumionen (*M*⁺-77 bzw. *M*⁺-111) entstehen, die in den vier Massenspektren von **5 h** und **1—n**·HCl den jeweiligen Base Peak verursachen. Bezüglich weiterer Analogien vgl. Tab. im exp. Teil.

Reaktion von Guanidin mit 4'-Nitrochalkon 4 o und 2-Nitrochalkon 4 i

Um ein gegen Luftsauerstoff beständiges Dihydropyrimidinamin des Typs **5** darzustellen (vergleiche Diskussion der Ergebnisse) brachten wir Guanidin auch mit 2- und 4'-Nitrochalkon **4 i** bzw. **o** zur Reaktion.

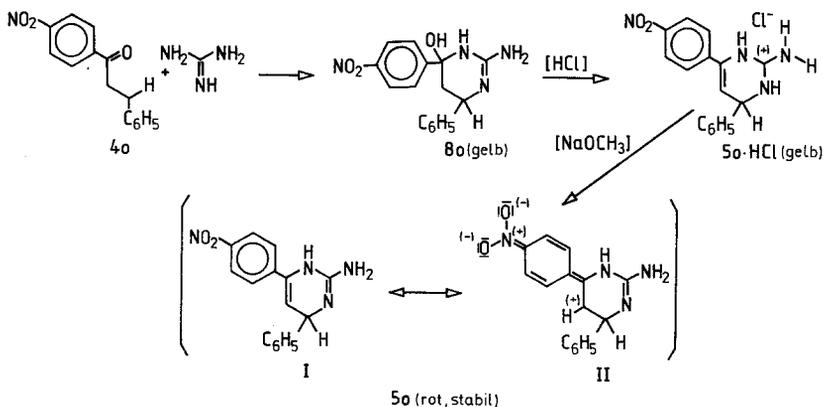
Beim Erhitzen von 4-Nitrochalkon **4 o** mit Guanidin in Chloroform bildete sich in guter Ausbeute ein Additionsprodukt, das gelbgefärbte 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-4-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-4-pyrimidinol (**8 o**). Die Verbindung ist als Zwischenprodukt der Synthese des Di-

hydroypyrimidinamins **5o** von Interesse, die vergleichsweise große Stabilität der Halbacetalgruppierung in **8o** dürfte auf die starke Positivierung des Kohlenstoffes in 4-Stellung durch den *p*-Nitrophenylrest zurückzuführen sein.

Die Struktur von **8o**, dessen Reindarstellung Schwierigkeiten bereitet, ergibt sich aus dem IR-Spektrum: Eine bei **5o** nicht auftretende Bande bei 3500 cm^{-1} zeigt eine OH-Gruppe im Molekül an, das Fehlen einer Bande zwischen 1660 und 1690 cm^{-1} , daß das Produkt nicht als Dihydroverbindung **5o** mit Kristallwasser oder als acyclisches 3-Guanidino-1,3-diaryl-1-propanon vorliegt, sondern als Pyrimidinol **8o**. Für die Struktur **8o** ($M = 312$) spricht auch das Massenspektrum: Der Zerfall des Molekülions in Umkehrung der Bildungsweise in Nitrochalkonradikalkationen (m/e 253, R. I. = 81) einerseits und Guanidinradikalkationen (m/e 59, R. I. = 40) andererseits beweist, daß das Wasser molekular gebunden ist.

Bei Behandlung mit wäßr.-ethanolischer HCl spaltet **8o** Wasser ab und reagiert zum gelben Hydrochlorid von **5o**, dessen Struktur sich aus Analyse, NMR- und IR-Spektrum ergibt.

Die Freisetzung der Base aus **5o** · HCl erfolgte mit Natriummethylat. Dabei fiel das Dihydropyrimidinamin **5o** überraschend in Form dunkelroter linsenförmiger Kristalle an. Die Elementaranalyse sowie das IR-, NMR- und Massenspektrum der Verbindung bestätigen jedoch Strukturformel **5o**. Wie erhofft, erwies sich das Nitrophenyldihydropyrimidinamin **5o** auf Grund der geringen Basizität des Pyrimidinringes (—*M*-Effekt des 4-Nitrophenylrestes, vgl. Grenzformel **5o** II) als ähnlich stabil wie die stabilen Salze **5** · HCl labiler Dihydropyrimidinamine mit positiver Ladung im Pyrimidinring: Bei 24stündigem Erhitzen unter Luftsauerstoff in Methanol war praktisch keine Veränderung von **5o**-Base zu erkennen. Durch Lösen von **5o** in ethanolischer HCl und Eindampfen kann wieder gelbes **5o**-Hydrochlorid hergestellt werden.



In einem weiteren Experiment versuchten wir, Guanidin mit 2-Nitrochalkon **4i** zum 4-(2-Nitrophenyl)dihydropyrimidin **5i** umzusetzen. Die Komponenten reagierten jedoch lt. DC zu 6 Produkten, deren Trennung nicht gelang.

1,6-Dihydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine 7h und m [(2:1)-Kondensate]

Bei der Einwirkung von Guanidin auf 4-Chlor- und 4'-Bromchalkon **4h** bzw. **m** bilden sich, wie oben berichtet, neben Dihydropyrimidinamin **5h** bzw. **m** (2:1)-Kondensate, die als Salz **7h**·HCl bzw. Base **7m** isoliert wurden.

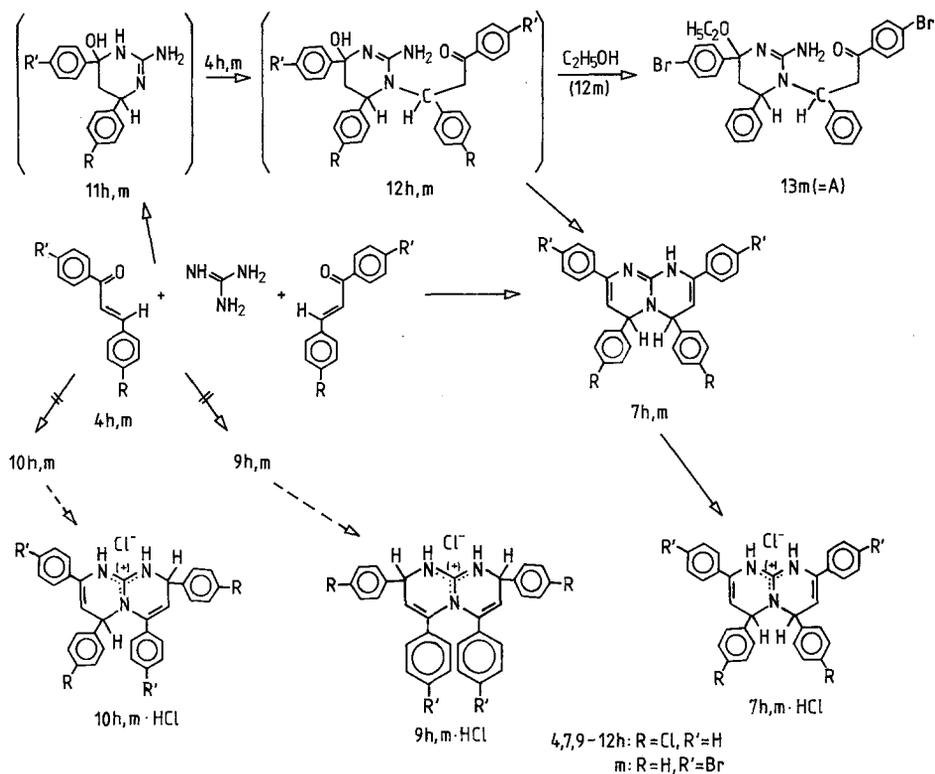
A priori könnten die dargestellten (2:1)-Kondensate Pyrimidopyrimidinylumchloride **7h**·HCl bzw. **9h**·HCl oder **10h**·HCl bzw. Basen **7m**, **9m**, **10m** sein. Nun findet man in den NMR-Spektren von **7h**·HCl bzw. **7i** für die Methinprotonen an den tertiären C-Atomen neben Stickstoffen (4,6-Stellung in **7**) bzw. für die olefinischen Protonen in 3- und 7-Stellung, die äquivalente AB-Systeme bilden, nur 2 Dubletts, ein Befund, der die paarweise Äquivalenz der Methinprotonen bzw. olefinischen Protonen anzeigt. Desgleichen fallen die Signale für die beiden Reste RC_6H_4 einerseits bzw. $R'C_6H_4$ andererseits jeweils zusammen, was ebenfalls für die paarweise Äquivalenz dieser Reste und der mit ihnen verknüpften tertiären bzw. olefinischen C-Atome spricht. Die genannten Befunde zeigen, daß die (2:1)-Kondensate entweder als Pyrimidopyrimidine **7h**·HCl bzw. **7m** oder als **9h**·HCl bzw. **9m** mit paarweise äquivalenten Positionen 2 und 8 bzw. 3 und 7 bzw. 4 und 6 und symmetrischer Struktur* vorliegen und nicht als Pyrimidopyrimidine **10h**·HCl bzw. **10m** mit unsymmetrischer Struktur. Von den symmetrischen Strukturen **7** bzw. **9*** aber können die Strukturformeln **9** mit Doppelbindung in 3,4- und 6,7-Stellung ausgeschlossen werden, da bei diesen die Arylreste $R'-C_6H_4$ nicht hinreichend Platz finden (die Arylreste $R'C_6H_4$ liegen lt. NMR-Spektrum in einer Ebene mit dem Pyrimidopyrimidinringsystem, vgl. Tieffeldverschiebung der *o*-Protonen von $R'C_6H_4$ und⁶).

Auf Grund dieser Überlegungen und in Übereinstimmung mit eingehenden chemischen⁶ und ¹³C-NMR-spektroskopischen Untersuchungen⁷ liegen die dargestellten (2:1)-Kondensate als **7h**·HCl bzw. als **7m** mit Doppelbindungen in 2,3- und 7,8-Stellung vor.

In den IR-Spektren auftretende, für die Dienamingruppierung der Pyrimidopyrimidine **7h**, **m** charakteristische Banden wurden schon besprochen.

* Auch **7m**-Base besitzt lt. NMR-Spektrum eine symmetrische Struktur; die Ursache dürfte in einem raschen Austausch der NH-Protonen zwischen N¹ und N⁹ liegen. Das Pyrimidopyrimidiniumion im Hydrochlorid **7h**·HCl liegt als symmetrisches bicyclisches Guanidiniumion vor, siehe ausführliche Diskussion in⁶.

Bei der MS-Fragmentierung spalten die Molekülionen $7h^+$ (m/e 507, 509) bzw. $7m^+$ (m/e 595, 597, 599) bevorzugt Arylradikale von den vierbindigen C-Atomen in Pos. 4 oder 6 ab, wobei sich Pyrimidopyrimidiniumionen (Base Peaks) bilden. Weitere Peaks: Vergleiche Tabellen im exp. Teil.



Aus dem Reaktionsgemisch, welches sich bei der Umsetzung von 4'-Bromchalkon **4m** mit Guanidin bildete, konnte nach Abtrennung von **5m** neben **7m** noch ein drittes Reaktionsprodukt **A** in kleiner Menge isoliert werden.

Laut Elementaranalyse bildete sich **A** durch Reaktion von 2 Molekülen Chalkon mit einem Molekül Guanidin unter Abspaltung von 1 Molekül Wasser und Addition von 1 Molekül Ethanol. Auf Grund des IR-Spektrums besitzt die Verbindung eine Aminogruppe (Bande bei 3410 cm^{-1}), aber keine sekundäre Amidgruppe (keine Banden bei $3200\text{--}3360\text{ cm}^{-1}$), ferner (wie erwartet) keine Enamingruppierung (Bande bei 1680 cm^{-1} fehlt), dafür aber eine Carbonylgruppe (Carbonylbande bei 1730 cm^{-1}).

Die Verbindung dürfte demnach als 3-(2-Amino-4-ethoxy-4-bromphenyl-6-phenyl-1-pyrimidinyl)-1-bromphenyl-3-phenyl-1-propanon (**13m**) vorliegen.

Aus der Struktur von **13 m** läßt sich unter Rückverfolgung möglicher Bildungswege ableiten, daß sich das wahrscheinliche Primärprodukt **11 m** (oder das entsprechende Dihydropyrimidinamin **5 m**) an das zweite Molekül Chalkon zuerst mit der sekundären Amidgruppe anlagert. Dieser Befund überrascht, da sich monosubstituierte Guanidine an Alkenone wie Benzalaceton stets zuerst mit den nichtsubstituierten Amino- bzw. Iminogruppen anlagern, vergleiche¹⁸.

Diskussion

Nach Umsetzung der Chalkone **4 e—o** mit Guanidin kann die in der Einleitung gestellte Frage, welchen Einfluß verschiedene Substituenten *R* und *R'* in den Phenylresten auf die Stabilität von 4,6-Diphenyldihydropyrimidinaminen **5** haben, wie folgt beantwortet werden:

1. Substituenten *R* bzw. *R'* in den *o*- und *p*-Positionen der Phenylreste am C⁴ und C⁶ von **5**, deren pos. Mesomerieeffekte größer als die negativen Induktionseffekte sind (OCH₃, OH) bewirken, daß die entsprechend substituierten Dihydropyrimidinamine (**5 e—g, k**) wesentlich leichter aromatisieren als das unsubstituierte Diphenyldihydropyrimidinamin **5 d**. Dieses Verhalten dürfte insbesondere auf die Erhöhung der Basizität des Pyrimidinringes in **5 e—g, k**, die die Abspaltung von Hydridionen aus Position 4 und somit die Bildung der energiearmen Aromaten **6 e—g, k** erleichtert, zurückzuführen sein.

2. Substituenten in *p*-Stellung des 4- bzw. 6-ständigen Phenylrestes, deren pos. Mesomerieeffekte kleiner als die neg. Induktionseffekte sind (Cl, Br) bzw. Phenylreste erhöhen die Stabilität der entsprechenden Dihydropyrimidinamine **5 h, l—n** im Vergleich zum nicht substituierten Dihydrokörper **5 d** merklich.

3. Die Einführung von NO₂-, eines Substituenten mit neg. Mesomerie- und neg. Induktionseffekt, in *p*-Stellung des Phenylrestes am C⁶ führt zu dem gegen Luftsauerstoff stabilen Dihydropyrimidinamin **5 o**.

Die Ursache für die erhöhte Stabilität der Dihydropyrimidinamine **5 h, l—n** und insbesondere von **5 o** dürfte — ähnlich wie bei Salzen **5 · HCl**⁴ — in einer Minderung der Basizität der Pyrimidinkerne und Erschwerung der Abspaltung von Hydridionen vom C⁴ liegen.

Experimenteller Teil*

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Für die Dünnschichtchromatogramme (DC) verwendeten wir Fertigplatten Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel & Co. Als Fließmittel

* Für die sorgfältige Durchführung eines Teiles der Experimente im Rahmen von Diplomarbeiten sind die Autoren Frau Mag. *Renate Kirsch*¹¹ und Frau Mag. *Hermine Winter*¹² verpflichtet.

diente ein Gemisch von CHCl_3 -*MeOH*-Eisessig 90:10:3. Die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl_2 im UV-Licht betrachtet und schließlich durch Besprühen mit einer 0,1 proz. ethanol. Lösung von Leukomalachitgrün angefärbt (grünblaue Flecken)⁹.

Bei den IR-Spektren (alle in *KBr*) sind die Wellenzahlen in cm^{-1} angegeben; die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen bedeuten: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv. Die chemischen Verschiebungen der ^1H -NMR-Spektren (alle 90 MHz) sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf trimethylsilylpropansäures Na-d_4 als inneren Standard angegeben. Als Lösungsmittel diente, wenn nicht anders vermerkt, *DMSO-d*₆. Mikroanalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.

1.—10. *Allgemeine Arbeitsvorschrift (AV) zur Darstellung der Pyrimidinamine 6e—g, k, Dihydropyrimidinamine 5h, l—o, des Pyrimidinols 8o, der Pyrimidopyrimidine 7h, m und von 13m*

5,9 g (0,1 mol) Guanidin und die angegebene Menge des α,β -ungesättigten Ketons **4** (jeweils 0,1 mol) werden in 100 ml Benzol bzw. im angegebenen Lösungsmittel am Wasserabscheider während der angegebenen Zeit (*Z*) unter Ausschluß von CO_2 auf die angegebene Temperatur (*T*) erhitzt und wie bei den einzelnen Verbindungen beschrieben aufgearbeitet.

1. *4-(4-Methoxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (6e = 6k)*

a) **6e** aus *4-Methoxychalkon 4e* und *Guanidin*: Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 23,82 g **4e**, sonst lt. *AV*. *Z* = 3 h, *T* = 80° (Rückfluß). Aufarbeitung: Nach dem Abkühlen bilden sich gelbliche Nadeln (lt. DC 3 Punkte), aus denen durch Umkristallisieren in *MeOH* 10 g **6e**, weiße Nadeln und Stäbchen vom Schmp. 160—170° (Lit.¹⁰: 160—162°) erhalten werden. DC: *hRf* = 43. Die ethanolische Lösung und Punkte von **6e** auf der DC-Platte fluoreszieren im UV-Licht (366 nm) kräftig blaugrün.

IR: 3 360 (w), 3 320 (s), 3 200 (s), 1 640 (s), 1 565 (s), 1 515 (s), 820 (s), 770 cm^{-1} (s).

NMR: CH_3O (Phenylrest-4) 3,88^s; NH_2 6,72^s; 2 \times 2 *ArH* (H-3,5 bzw. H-2,6 im Phenylrest-4, äquivalente AB-Systeme mit *J* = 9 Hz) 7,13^d bzw. 8,29^d; 3 *ArH* (H-3,4,5 im Phenylrest-6) 7,50—7,70; 2 *ArH* (H-2,6 im Phenyl-6) 8,22—8,32; C^5H 7,72^s ppm.

b) **6k** (= **6e**) aus *4'-Methoxychalkon 4k* und *Guanidin*: Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 23,82 g **4k**, sonst lt. *AV*. *Z* = 3 h, *T* = 80° (Rückfluß).

Aufarbeitung: Nach Neutralisation mit 2 *N* wäßr. *HCl* bildet sich zwischen Benzol- und Wasserphase eine Gallerte, die abgetrennt und in Aceton gelöst wird. Man filtriert, dampft ein, nimmt den Rückstand in 100 ml Benzol auf und schüttelt die erhaltene Lösung mit einer Mischung von 100 ml Wasser und 60 ml Methanol aus. Die benzolische Phase wird abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand gibt beim Durchreiben mit Benzol 1,1 g **6k** (= **6e**), identisch lt. DC, IR und NMR mit dem nach 1 a) dargestellten **6e**.

2. *4-(4-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (6f)*

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 22,42 g 4-Hydroxychalkon **4f**, sonst lt. *AV*. *Z* = 1 h, *T* = 80° (Rückfluß).

Aufarbeitung: Der bereits während der Reaktion gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Aceton digeriert und die erhaltene Lösung vom Ungelösten

abfiltriert und eingedampft. Nach Umkristallisieren aus *MeOH* werden 1,5 g **6f**, beigefarbene, rhombische Plättchen vom Schmp. 242°, erhalten. Weiteres **6f** befindet sich lt. DC in dem in Aceton nicht gelösten Rückstand und in den Filtraten. DC: *hRf* = 27. Die ethanologische Lösung und Punkte von **6f** auf DC-Platten fluoreszieren im UV-Licht (366 nm) blaugrün.

$C_{16}H_{13}N_3O$ (263,30). Ber. C 72,99 H 4,98 N 15,96.
Gef. C 73,38 H 5,15 N 15,86.

IR: 3 510 (m), 3 400 (s), 1 600 (s), 1 567 (s), 1 535 (m), 1 512 (m), 830/820 (s), 770 cm^{-1} (s).

NMR: NH_2 6,64^s; $2 \times 2 ArH$ (H-3,5 bzw. H-2,6 im Phenylrest-4, äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 6,99^d bzw. 8,18^d, I je 2; $3 ArH$ (H-3,4,5 im Phenyl-6) 7,50—7,65; $2 ArH$ (H-2,6 im Phenyl-6) 8,20—8,35; C^5H 7,67^s ppm.

3. 4-(2-Hydroxyphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (6g)

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 22,42 g 2-Hydroxychalkon **4g**, sonst lt. *AV*. $Z = 4$ h, $T = 80^\circ$ (Rückfluß). Die Reaktionslösung färbt sich während der Reaktion orange.

Aufarbeitung: Nach dem Erkalten bildet sich eine klebrige Masse. Das überstehende Benzol wird abgossen und eingengt, wobei sich **6g** abscheidet. Durch Umkristallisieren aus *MeOH* erhält man 2,5 g **6g**, gelbe Stäbchen (rhombisch) vom Schmp. 185—190°, AB 2,5 g. DC: *hRf* = 41. **6g** fluoresziert auf der DC-Platte (nicht in Lösung) im UV-Licht (366 nm) rosarot.

$C_{16}H_{13}N_3O$ (263,30). Ber. C 72,99 H 4,98 N 15,96.
Gef. C 73,23 H 5,07 N 15,87.

IR: 3 500 (s), 3 350 (s), 1 624 (s), 1 575/1 565 (s), 1 540 (s), 755 cm^{-1} (s).

NMR: NH_2 7,27^s; $1 ArH$ (H-3 im Phenylrest-4) 8,02^d ($J = 8$ Hz); $1 ArH$ (H-5 im Phenyl-4) 8,02^v ($J = 8$ Hz); $1 ArH$ (H-4 im Phenyl-4) 7,44^t ($J = 8$ Hz); $3 ArH$ (H-3,4,5 im Phenyl-6) 7,55—7,70; $3 ArH$ (H-2,6 im Phenyl-6 und H-6 im Phenyl-4) 8,23—8,42; C^5H 7,92^s ppm.

4. 2-Amino-4-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinylumchlorid (5h·HCl) und 4,6-Bis(4-chlorphenyl)-2,8-diphenyl-6,9-dihydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-ylumchlorid (7h·HCl)

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 24,27 g 4-Chlorchalkon **4h**, sonst lt. *AV*. $Z = 2,5$ h, $T = 80^\circ$ (Rückfluß).

Aufarbeitung: Das Reaktionsgemisch wird mit 50 ml 4*N* wäbr. HCl ausgeschüttelt, wobei sich eine benzolische und eine wäbr. Phase und eine Gallerte zwischen Benzol und Wasser bilden. Man trennt, digeriert die Gallerte bei Raumtemperatur mit 20 ml Benzol und 20 ml H_2O und erhält einen feinkristallinen Niederschlag von rohem Pyrimidopyrimidin **7h**·HCl. Durch Umkristallisieren aus *MeOH*- H_2O werden 4 g farblose, feine, längliche Rhomben vom Schmp. 266° gewonnen. DC: *hRf* = 41. Gewinnung von **5h**·HCl aus der Benzol-Phase (mit **7h**·HCl, **5h**·HCl und anderen Produkten): Siehe unten.

7h·HCl:

$C_{31}H_{23}Cl_2N_3 \cdot HCl$ (544,94). Ber. C 68,33 H 4,43 Cl 19,51 N 7,71.
Gef. C 68,45 H 4,55 Cl 19,58 N 7,64.

IR: 3 500—2 000, 3 190 (m), 3 060 (s), 2 930—2 960 (s), 1 670 (s), 1 647 (s), 1 590—1 610 (s), 1 485 (s), 1 082 (s), 1 008 (s), 846/828/812 (s), 755/748 (s), 710 cm^{-1} (s).

NMR: C^4H und C^6H bzw. C^8H und C^7H (äquivalente AB-Systeme mit $J = 6$ Hz) 5,25^d bzw. 5,75^d (I je 2); 6 *Ar*H (H-3,4,5 in den Phenylresten-2 und 8) 7,40—7,55; 4 *Ar*H (H-2,3,5 und 6 der Chlorphenylreste-4 und -6) 7,60^s (I = 4); 4 *Ar*H (H-2,6 in den Phenylresten-2 und -8) 7,75—8,00; 2 NH 7,00—8,50 ppm (verdeckt).

Zur Isolierung von **5h**·HCl wird die benzolische Phase (siehe oben) eingedampft und der Rückstand mit heißem *Me*OH digeriert. Dabei fällt noch weiteres **7h**·HCl aus. Man saugt ab, dampft das Filtrat zur Trockne ein (16 g Rückstand, lt. DC mindestens 4 Produkte) und kocht den erhaltenen Rückstand mit Essigester aus. Der ungelöste, harzige Anteil (lt. DC mit viel **5h**·HCl) wird mit heißem Aceton behandelt, wobei **5h**·HCl ungelöst bleibt und kristallin wird. Nach Waschen mit Aceton erhält man 3,2 g Dihydropyrimidin **5h**·HCl, blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 195°. DC: *hRf* = 41.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot \text{HCl}$ (320,22). Ber. C 60,01 H 4,72 Cl 22,14 N 13,12.
Gef. C 59,90 H 4,70 Cl 22,30 N 12,90.

IR: 3 500—2 600 (m), 1 680 (s), 1 610 (m), 1 590 (m), 1 570 (m), 1 490 cm^{-1} (m).

NMR: C^4H und C^6H (AB-System mit $J = 4$ Hz) 5,49^d und 5,68^d; 4 *Ar*H (Chlorphenylrest-4) und 3 *Ar*H (H-3,4,5 von C_6H_5 -6) 7,4—7,6; 2 *Ar*H (H-2,6 von C_6H_5 -6) 7,7—7,9; 2 NH, NH_2 8,0—9,5 ppm.

MS (*m/e*): 36 (26), 77 (35), 102 (24), 103 (54), 104 (25), 172 (100), 280 (30), 281 (45), 282 (62), 283 (M^+ , 85), 284 (31), 285 (M^+ , 27).

5. 2-Amino-4-(4-chlorphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinylumchlorid (**51**·HCl)

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 24,27 g 4-Chlorchalkon **41**, sonst lt. *AV*. $Z = 4$ h, $T = 50^\circ$. Bereits nach ca. 30 min beginnt sich ein Niederschlag abzuscheiden.

Aufarbeitung: Der gebildete Niederschlag (lt. DC hauptsächlich **51**-Base) wird abgesaugt und mit 25 ml 4 *N* wäßr. HCl digeriert, wobei ohne Auflösung **51**·HCl ausfällt. Durch Umkristallisieren aus *Me*OH werden 12,73 g weißte Nadeln vom Schmp. 225° erhalten. DC (*hRf* = 29).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3 \cdot \text{HCl}$ (320,22). Ber. C 60,01 H 4,72 Cl 22,14 N 13,12.
Gef. C 59,65 H 4,69 Cl 21,74 N 13,02.

IR: 3 500—2 500, 1 693/1 680 (s), 1 590/1 580/1 565 (m, s, m), 1 487 (s), 830 cm^{-1} (s).

NMR: C^4H und C^6H (AB-System mit $J = 6$ Hz) 5,40^d und 5,68^d; C_6H_5 -4 7,49^s; 2×2 *Ar*H (H-3,5 bzw. H-4,6 im Chlorphenylrest-6, äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 7,53^d und 7,79^d (I je 2); 2 NH, NH_2 7,5—9,4 ppm.

MS (*m/e*): 36 (53), 38 (17), 77 (28), 102 (28), 103 (22), 104 (30), 137 (23), 206 (100), 208 (45), 281 (49), 282 (76), 283 (M^+ , 88), 284 (35), 285 (M^+ , 30).

6. 2-Amino-4-(4-bromphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidin-ylumchlorid (**5m**·HCl), 2,8-Bis(4-bromphenyl)-4,6-diphenyl-1,6-dihydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin (**7m**) und 3-[2-Amino-4-ethoxy-4-(4-bromphenyl)-6-phenyl-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyrimidinyl]-1-(4-bromphenyl)-3-phenyl-1-propanon (**13m**)

Durchführung lt. AV. Ansatz: 28,71 g 4'-Bromchalkon **4m**, sonst lt. AV. Z = 4 h, T = 50°. Bereits nach 30 min beginnt sich ein Niederschlag abzuscheiden.

Aufarbeitung: Der gebildete Niederschlag (16 g, lt. DC hauptsächlich **5m**-Base) wird abgesaugt (zur Gewinnung von **7m** und **13m** aus dem benzolischen Filtrat siehe unten) und in eine Mischung von 33 ml 1,5 N ethanol. HCl und 50 ml absol. Ethanol eingerührt. Die nach mehrfachem Einengen erhaltenen Kristalle von **5m**·HCl werden aus EtOH umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 245°, Ausb. 13 g. DC: *hRf* = 16.

$C_{16}H_{14}BrN_3 \cdot HCl$ (364,67). Ber. C 52,70 H 4,15 Br 21,91 Cl 9,72 N 11,53.
Gef. C 52,60 H 4,17 Br 21,89 Cl 9,59 N 11,41.

IR: 3 400—2 500, 1 692/1 677 (s/s), 1 600/1 590/1 578/1 562 (w/s/s/w), 1 482 (s), 823 cm^{-1} (s).

NMR: C⁴H und C⁵H (AB-System mit J = 5 Hz) 5,45^d und 5,73^d; C₆H₅-4 7,45^s (I = 5); 4 ArH (H-2,6 bzw. H-3,5 im Bromphenylrest-6) 7,69^s (I = 4); 2 NH, NH₂ 8,3—9,3^b ppm.

MS (*m/e*): 36 (48), 38 (15), 77 (24), 102 (35), 103 (22), 104 (26), 250 (100), 252 (97), 326 (46), 327 (*M*⁺, 65), 328 (53), 329 (*M*⁺, 59).

Gewinnung von **7m** und **13m** aus dem Filtrat: Das benzolische Filtrat von **5m**-Base wird eingedampft, wobei ein orangefarbenes Öl entsteht. Dieses wird mit Ether (und wenig EtOH) digeriert (wobei nicht umgesetztes **4m** ungelöst bleibt) und die etherische Lösung eingedampft. Man digeriert mit Aceton (und einigen Tropfen MeOH), wobei rohes **13m** ausfällt und filtriert (aus dem Acetonfiltrat wird **7m** gewonnen, siehe unten). Das rohe **13m** wird mit Essigester gewaschen und aus Essigester unkristallisiert, wobei 1 g Pyrimidinylpropanon **13m**, Kristalle vom Schmp. 144°, anfallen. DC: *hRf* = 51.

$C_{33}H_{31}Br_2N_3O_2$ (661,46). Ber. C 59,92 H 4,72 Br 24,16 N 6,35.
Gef. C 60,20 H 4,50 Br 24,70 N 6,40.

IR: 3 410 (m), 3 200—2 700, 1 735 (w), 1 635 (w), 1 555 (s), 1 480 (s), 1 390 (s), 830 (m), 695 cm^{-1} (m).

Wegen zu geringer Ausbeute konnte kein NMR-Spektrum aufgenommen werden.

Aus dem acetonischen Filtrat von **13m** fällt nach längerem Stehen 1 g Pyrimidopyrimidin **7m** aus. Man kristallisiert aus Essigester um und erhält 0,8 g **7m**, bräunliche Kristalle vom Schmp. 136°. DC: *hRf* = 58.

$C_{31}H_{23}Br_2N_3 \cdot CH_3OH$. Ber. C 61,07 H 4,32 Br 25,39 N 6,68.
Gef. C 61,34 H 4,05 Br 25,19 N 6,74.

IR: 3 500—2 200, 1 665 (w), 1 630 (s), 1 595/1 575 (s), 1 490 (s), 1 386 (s), 820 (s), 690/675 cm^{-1} (s/s).

NMR: C⁴H und C⁶H bzw. C³H und C⁷H (äquivalente AB-Systeme mit J = 6 Hz) 4,97^d und 5,32^d (I je 2); 10 ArH (C₆H₅-4 und -6) 7,40^s; 8 ArH (H-2,6 bzw. H-3,5 der Bromphenylreste-2 und -8) 7,49^s. 2 NH 7,0—9,0^b ppm?

MS (*m/e*): 77 (17), 189 (27), 269 (77), 271 (76), 518 (60), 520 (100), 522 (63), 595 (*M*⁺, 18), 597 (*M*⁺, 34), 599 (*M*⁺, 18).

7. 2-Amino-4-(4-biphenyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinylumchlorid (**5n**·HCl)

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 28,43 g 4'-Phenylchalkon **4n** sonst lt. *AV*. $Z = 3$ h, $T = 80^\circ$ (Rückfluß).

Aufarbeitung: Nach Stehen der Reaktionslösung im Tiefkühlfach und Auftauen erhält man 8,5 g, nach Einengen des Benzolfiltrates weitere 11,5 g (zusammen 20 g) der unbeständigen Base **5n** in Form gelblicher Nadeln, die ausfallen und abgesaugt werden.

15 g **5n** (0,046 mol) werden in 150 ml *EtOH* aufgeschlämmt und mit 15,3 ml 3*N* ethanolischer HCl versetzt; beim Kühlen der Lösung fällt **5n**·HCl aus. Farblose Nadeln aus Ethanol, Schmp. 265°, Ausb. 10 g. DC: $hRf = 24$.

$C_{22}H_{19}N_3 \cdot HCl$ (361,88). Ber. C 73,02 H 5,57 Cl 9,80 N 11,61.

Gef. C 73,11 H 5,67 Cl 10,04 N 11,57.

IR: 3400—2200, 1670—1690 (s), 1590/1580 (s), 1487 (s), 830 (s), 762 (s), 700 cm^{-1} (s).

NMR (in *DMSO-d*₆ + *CDCl*₃): C^4H und C^5H (AB-System mit $J = 5$ Hz) 5,22^d bzw. 5,30^d; C_6H_5 -4 7,38^s?; 2×2 *ArH* (H-2,6 bzw. H-3,5 im Biphenylrest*, äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 7,55^d? und 7,83^d; 5 *ArH* (H-2',3',4',5',6' im Biphenylrest*) 7,30—7,70?, NH_2 , 2 NH 7,95^s ppm ($I = 4$).

MS (*m/e*): 36 (36), 38 (12), 77 (19), 103 (16), 104 (24), 152 (17), 178 (27), 179 (24), 180 (25), 249 (100), 323 (40), 324 (62), 325 (M^+ , 96), 326 (26).

8. 4-(4-Biphenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**6n**)

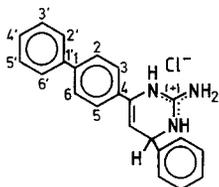
5 g der rohen Base **5n**, (Darstellung siehe 7.), werden in 150 ml *DMF* 24 h unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft ein, digeriert den Rückstand mit wenig *MeOH* und kristallisiert das ungelöste **6n** aus *EtOH* um. Dabei werden 1,4 g schwach gelb gefärbte Nadeln vom Schmp. 190° erhalten. (In den Filtraten befindet sich lt. DC noch viel weiteres **6n**.) DC: $hRf = 45$. Die ethanolische Lösung und Punkte von **6n** auf DC-Platten fluoreszieren im UV-Licht (366 nm, schwächer bei 254 nm) intensiv blau.

$C_{12}H_{17}N_3$ (323,40). Ber. C 81,70 H 5,30 N 13,00.

Gef. C 81,48 H 5,83 N 12,15.

IR: 3500 (m), 3300 (m), 3200 (m), 1620 (m), 1570/1560 (s), 1530 (s), 760 cm^{-1} (s).

NMR (bei der Interpretation wurde ein NMR-Spektrum des 4-Acetylbiphenyl zum Vergleich herangezogen): NH_2 6,85^s; 6 *ArH* (H-3',4',5' im Biphenylrest* und H-3,4,5 im Phenylrest-6) 7,45—7,75; 2 *ArH* (H-2',6' im Biphenylrest*) 7,80—7,90; C^5H 7,88^s?; 2×2 *ArH* (H-2,6 bzw. H-3,5 im Biphenylrest, äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 7,95^d bzw. 8,46^d (I je 2); 2 *ArH* (H-2,6 im Phenylrest-6) 8,28—8,43 ppm.



* Bezifferung in **5n**·HCl:

9. 2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-4-pyrimidinol (**8o**)

Durchführung lt. *AV*. Ansatz: 25,30 g (0,1 mol) 4'-Nitrochalkon **4o**, 5,9 g (0,1 mol) Guanidin, als Lösungsmittel wird CHCl_3 bis zur Auflösung von **4o** zugegeben; $Z = 3 \text{ h}$, $T = 62^\circ$ (Rückfluß). Aufarbeitung: Der gebildete Niederschlag von **8o** wird abgesaugt und mit H_2O gewaschen. Nach kurzem Trocknen bei $20^\circ/1$ Torr digeriert man mehrmals mit Ether und schließlich mit Aceton bis der Niederschlag DC-rein ist. Ausb. 10,2 g, gelbe Kristalle, Schmp. 212° . DC: $hRf = 30$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,8 \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 58,81 H 5,42 N 17,14.
Gef. C 58,29 H 4,91 N 17,65.

UV: $\lambda_{\text{max}} = 275 \text{ nm}$, 415 nm.

IR: 3 500 (m), 3 400 (m), 3 250 (m), 1 620 (s), 1 595 (s), 1 550 (s), 1 510 (s), 1 350 cm^{-1} (s).

NMR: Beim Lösen spaltet **8o** H_2O ab, das Spektrum entspricht jenem von **5o**, siehe unten.

MS (m/e): 42 (39), 59 (Guanidin, 40), 77 (55), 103 (74), 131 (44), 178 (23), 206 (34), 252 (100), 253 (**4o**, 81), 292 ($M^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{H}_2$, 34), 293 (8).

10. 2-Amino-4-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinylidium-chlorid (**5o**·HCl)

Ansatz und Durchführung wie bei 9., jedoch wurden 14,2 g (0,1 mol) Natriumsulfat zugesetzt.

Aufarbeitung: Der gebildete gelbe Niederschlag (**8o**, **5o** und Natriumsulfat) wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und kurz bei $20^\circ/1$ Torr getrocknet. Nach Digerieren mit Ether wird in wenig *EtOH* aufgenommen und mit 40 ml 4 *N* wäßr. Salzsäure versetzt. Nach kurzer Zeit bilden sich Kristalle von **5o**·HCl. Man saugt ab und wäscht den Niederschlag mit Methanol. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 8,4 g gelbe Kristalle. Zs. $248-280^\circ$, DC: $hRf = 30$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (330,77). Ber. C 58,09 H 4,57 Cl 10,72 N 16,94.
Gef. C 58,00 H 4,50 Cl 10,80 N 16,80.

IR: 3 500—2 800 (m/s), 1 660 (s), 1 590 (s), 1 510 (s), 1 350 (s), 850 (m), 760 (m), 695 cm^{-1} (m).

NMR: C^4H und C^5H (AB-System mit $J = 5 \text{ Hz}$) 5,45^d und 5,88^d; C_6H_5 -4 7,45^s; H-2,6 bzw. H-3,5 des Nitrophenylrestes-6 (äquivalente AB-Systeme mit $J = 9 \text{ Hz}$) 8,05^d und 8,30^d; 2 NH, NH_2 7,5—8,5 ppm.

11. 6-(4-Nitrophenyl)-4-phenyl-1,4-dihydro-2-pyrimidinamin (**5o**)

1 g **5o**·HCl (0,003 mol) wird in heißem Methanol gelöst und mit der äquimolaren Menge Natriummethylat [entspricht 0,07 g Na (0,003 mol)] unter Rühren und Eiskühlung versetzt. Dabei färbt sich die Lösung orangerot. Beim Verdünnen mit wäßrigem Ammoniak bildet sich rasch ein dunkelroter, kristalliner Niederschlag, der nach kurzem Stehen abgesaugt und mit viel H_2O gewaschen wird. Dunkelrote linsenförmige Kristalle, Ausb. 0,6 g, Schmp. 214° (zwischen 160° und 175° wandeln sich die Kristalle in Nadeln um, die dann zartgelb sind).

5o ist löslich in Eisessig; schwerlöslich in *MeOH*, *EtOH*; unlöslich in H_2O , Aceton, Benzol. DC: $hRf = 30$.

$C_{16}H_{14}N_4O_2$ (294,31). Ber. C 65,30 H 4,79 N 19,03.

Gef. C 65,16 H 4,71 N 19,41.

UV: $\lambda_{max} = 284$ nm, 420 nm.

IR: 3 440 (s), 3 380 (s), 3 300—2 900 (w), 1 660 (s), 1 600 (s), 1 575 (s), 1 520 (s), 1 500 (s), 1 330 cm^{-1} (s).

NMR: C^4H und C^5H (AB-System mit $J = 5$ Hz) 5,30^d und 5,68^d; C_6H_5 -4 7,44^s; H-2,6 bzw. H-3,5 des Nitrophenylrestes-6 (äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 8,06^d und 8,23^d; NH, NH_2 5,5—7,5 ppm.

MS (m/e): 77 (19), 102 (19), 216 (36), 245 (33), 260 (26), 261 (37), 291 (41), 292 (100), 293 (37), 294 (16).

12. Versuch zur Darstellung des 4-(4-Nitrophenyl)-6-phenyl-2-pyrimidinamins (**6o**)

0,5 g der freien Base **5o**, (Darstellung siehe 11.), wurden in 50 ml Methanol 24 h unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC verfolgt. **5o** erwies sich als ziemlich stabil; die gebildete geringe Menge **6o** konnte nicht isoliert werden.

Literatur

- ¹ Wendelin W., Harler A., Monatsh. Chem. **105**, 563 (1974).
- ² Wendelin W., Harler A., Fuchsgrubler A., Monatsh. Chem. **107**, 141 (1976).
- ³ Wendelin W., Kern W., Monatsh. Chem. **110**, 861 (1979).
- ⁴ Wendelin W., Harler A., Monatsh. Chem. **106**, 1479 (1975).
- ⁵ Wendelin W., Harler A., Monatsh. Chem. **107**, 133 (1976).
- ⁶ Für die (2 : 1)-Kondensate aus 4- bzw. 4'-Methylchalkon und Guanidin wurde ein chemischer Strukturbeweis durchgeführt, der ergab, daß die Verbindungen als Pyrimidopyrimidine des Typs **7** vorliegen, vgl. Wendelin W., Schermanz K., Monatsh. Chem. **114**, 717 (1983).
- ⁷ Wendelin W., Frahm A., in Vorbereitung.
- ⁸ Untersuchungen über den Verlauf der Reaktionen von Chalkonen mit Guanidin bzw. das Verhalten von labilen Dihydropyrimidinaminen **5** unter verschiedensten Bedingungen (O_2 , N_2 ; verschiedene Temperaturen, Lösungsmittel; Versuche mit Katalysatoren und Wasserstoffacceptoren) sind im Gange.
- ⁹ Williams D. H., Fleming I., Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, 3. Aufl. Stuttgart: G. Thieme. 1975.
- ¹⁰ Baddar F. G., Al-Hajjar F. H., El Rayyes N. R., J. Heterocycl. Chem. **1976**, 257.
- ¹¹ Diplomarbeit R. Kirsch, Univ. Graz **1979**.
- ¹² Diplomarbeit H. Winter, Univ. Graz **1979**.
- ¹³ Wendelin W., Schermanz K., J. Heterocycl. Chem., im Druck.