

3.1.2. Synthese der (5-Alkoxyethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl-2-(trimethylammonio)ethylphosphate **4**

In einem 100 ml Kolben werden 5 ml abs. CHCl_3 mit 0,003 mol 2-Bromethylphosphorsäuredichlorid [5] versetzt. Unter Eiskühlung werden dazu 0,005 mol Triethylamin (TEA), gelöst in 2 ml abs. CHCl_3 , getropft und 5 min gerührt. Anschließend werden 0,0015 mol **3** hinzugefügt. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß bei 20 °C 24 h gerührt. Danach werden die gleiche Volumenmenge Eis sowie 0,003 mol TEA zugegeben. Die organische Phase wird eingeeengt und mit 5 ml Tetrahydrofuran und 1 ml dest. H_2O aufgenommen. Zur Neutralisation werden weitere 0,41 ml TEA zugesetzt und 1 h bei 20 °C gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in einem 100 ml Kolben mit 20 ml abs. CHCl_3 und 20 ml CH_3CN gelöst, gekühlt und mit 20 ml einer 30proz. ethanolschen Trimethylamin-Lösung versetzt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wird der Ansatz 4 h bei 50 °C unter Rühren erwärmt, danach das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand *sc* (Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0,068–0,200 mm, Elution $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 100:10:1 unter diskontinuierlicher Erhöhung der Polarität) gereinigt und das anfallende Produkt aus Aceton umkristallisiert.

3.2. DSC-Untersuchungen

Die DSC-Messungen wurden mit Hilfe eines DSC-7 der Fa. Perkin-Elmer (Norfolk, USA) durchgeführt. Details der Messungen und die Probenpräparate wurden bereits ausführlich beschrieben [10].

3.3. Röntgenographische Untersuchungen

Die Substanzen **4a**, **b** und **c** wurden über P_2O_5 getrocknet und mit bidestilliertem Wasser zu einer 40%igen (**4b**) bzw. 50%igen (**4c**, **4a**) Dispersion eingewogen. Nach intensiver Durchmischung und Quellung konnte das Gel in eine Röntgenkapillare eingeschmolzen werden. Die röntgenographischen Untersuchungen an **4c** und **4c** wurden als schnelle Messungen an einem Meßplatz mit ortsempfindlichem Detektor (STOE & CIE Darmstadt) durchgeführt, während **4b** in einer langsamen Meßserie am Zählrohrgoniometer charakterisiert wurde (Seifert FPM Freiberg). In beiden Fällen wurden monochromatische $\text{CuK}\alpha$ -Strahlung verwendet, die ein Röntgengenerator ID 3000 (Seifert, 35 kV, 60 mA) erzeugt hat. Die Streukurven im Intervall von $2\theta = 0,4^\circ$ bis $40,4^\circ$ ($s = 0,04 \text{ nm}^{-1}$ bis $4,42 \text{ nm}^{-1}$), die mit dem Programm Origin (Microcal, USA) berechnet und graphisch aufbereitet wurden, sind innerhalb einer Meßreihe korrigiert und damit untereinander vergleichbar. Es liegen Datensätze im Temperaturintervall von $-40,0^\circ\text{C}$ bis $50,0^\circ\text{C}$ vor.

Die Streueffekte im Kleinwinkelbereich erlauben Rückschlüsse auf die Überstruktur in der Probe. Liegen z. B. die reziproken Netzebenenabstände s der Reflexe im Verhältnis 1:2:3 vor, kann auf eine lamellare Struktur geschlossen werden und aus der ersten Ordnung nach der Bragg'schen Gleichung ein Schichtabstand berechnet werden. Die Streueffekte im Weitwinkelbereich sind auf die laterale Packung der Moleküle zurückzuführen und erlauben wie bei einem Fingerabdruck eine Unterscheidung zwischen unterschiedlichen Gelphasen mit gestreckten Ketten bzw. zur flüssigkristallinen Phase, in der fluide Ketten vorliegen. Bei tiefen Temperaturen friert das überschüssige Wasser aus, und es treten im Streudiagramm scharfe Kristallreflexe des Eises auf.

Danksagung: Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SFB 197 gefördert.

Literatur

- Berdel, W. E.; Andreessen, R.; Munder, P. G.: in: Kuo, J. F. (Hrsg.): Phospholipids and Cellular Regulations. Vol. II, CRC Press, Boca Raton 1985
- Houlihan, W. J.; Lee, M. L.; Munder, P. G.; Winslow, C. M.; Cheon, S. H.; D'Aries, F. J.; DeLilo, A. K.; Jaeggi, C. S.; Mason, R. B.; Parrino, V. A.: J. Lipid Mediators **2**, 295 (1990)
- Golec, J. M. C.; Hedgecock, C. J. R.; Kennewell, P. D.: Brit. UK Pat. Appl. GB 2186877 A1 870826; ref. C. A. **108**, 167211
- Hanessian, S.; Prabhanjan, H.; Qui, D.; Nambiar, S.: Can. J. Chem. **74**, 1731 (1996)
- Hirt, R.; Berchthold, R.: Pharm. Acta Helv. **33**, 349 (1958)
- Arvidson, G.; Brentel, J.; Khan, A.; Lindblom, G.; Fontell, K.: Eur. J. Biochem. **152**, 753 (1985)
- Serrallach, E. N.; Dijkman, R.; de Haas, G. H.; Shipley, G. G.: J. Mol. Biol. **170**, 155 (1983)
- Laggner, P.; Lohner, K.; Dergovics, G.; Müller, K.; Schuster, A.: Chem. Phys. Lipids **44**, 31 (1987)
- Seddon, J. M.: Biochim. Biophys. Acta **1031**, 1 (1990)
- Rattay, B.; Rettig, W.: Pharmazie **52**, 676 (1997)

Eingegangen am 22. April 1998
Angenommen am 20. Mai 1998

Prof. Dr. Peter Nuhn
Institut für Pharmazeutische Chemie
Wolfgang-Langenbeck-Str. 4
D-06120 Halle/Saale
nuhn@pharmazie.uni-halle.de

Institut für Pharmazeutische Chemie¹ und NMR-Laboratorium der Chemischen Institute² der Technischen Universität Braunschweig, Germany

Diastereomere 5-Acyl-6-methyl-2,4-bis(3- und 4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine – Nebenprodukte der Dihydropyridin-Synthese nach Hantzsch³

K. GÖRLITZER¹, CH. HEINRICI¹ und L. ERNST²

Durch Variation der Hantzsch-Dihydropyridin-Synthese sind die racemischen *cis*-1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine (THPM) **2d–i** zugänglich, während die diastereomeren *trans*-THPM **3h, i** nur als Nebenprodukte bei der Umsetzung der 4-Nitrobenzylidenacetessigester **4c, d** mit 4-Nitrobenzaldehyd isoliert werden können. Dehydrierung der THPM mit aktiviertem Braunstein liefert die Pyrimidine **7** und in einigen Fällen auch die Dihydropyrimidine (DHPM) **6**. Die THPM **2** und **3** reagieren mit salpetriger Säure zu den 3-*N*-Nitrosaminen **8** und **9**. Die NMR-Spektren beweisen, daß **8** und **9** als Rotamere mit überwiegendem (*E*)-Anteil vorliegen.

Diastereomeric 5-acyl-6-methyl-2,4-bis(3- and 4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines – by-products of the Hantzsch dihydropyridine synthesis

The racemic *cis*-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines (THPM) **2d–i** are obtained by variation of the Hantzsch dihydropyridine synthesis, while the diastereomeric *trans*-THPM **3h, i** could be isolated only as by-products from the reaction of 4-nitrobenzylidene acetoacetic acid esters **4c, d** with 4-nitrobenzaldehyde. Dehydrogenation of the THPM with activated

manganese dioxide yields the pyrimidines **7** and in some cases also the dihydropyrimidines (DHPM) **6**. The THPM **2** and **3** react with nitrous acid to give the 3-*N*-nitrosamines **8** and **9**, respectively. The NMR spectra prove that **8** and **9** exist as rotamers with (*E*)-preference.

1. Einleitung

Im Jahre 1887 untersuchte Lepetit [1] aus dem Laboratorium von Hantzsch „das Verhalten der drei Nitrobenzaldehyde gegen Acetessigäther und Ammoniak“. Die Umsetzungen mit 3- und 4-Nitrobenzaldehyd führten erwartungsgemäß zu den 1,4-Dihydropyridinen (DHP) **1f** und **1i**, während mit 2-Nitrobenzaldehyd neben dem DHP **1c** eine weitere Verbindung mit dem Schmp. 189 °C isoliert wurde. 1931 fanden Hinkel et al. [2] beim Studium der Substituenteneffekte von aromatischen Aldehyden bei der Hantzsch-Pyridin-Synthese, ausgehend von 2-Nitrobenzaldehyd und Acetessigsäureethylester im Mol-Verhältnis 1:2, ein Nebenprodukt, welches jedoch den Schmp. 171 °C aufwies. Die Reaktion mit 3-Nitrobenzaldehyd lieferte kein Nebenprodukt, dagegen wurde mit 4-Nitrobenzaldehyd zusätzlich zum DHP **1i** eine Verbindung mit dem Schmp. 140 °C erhalten. Vorschläge für die Struktur der jeweiligen Nebenprodukte wurden nicht gemacht.

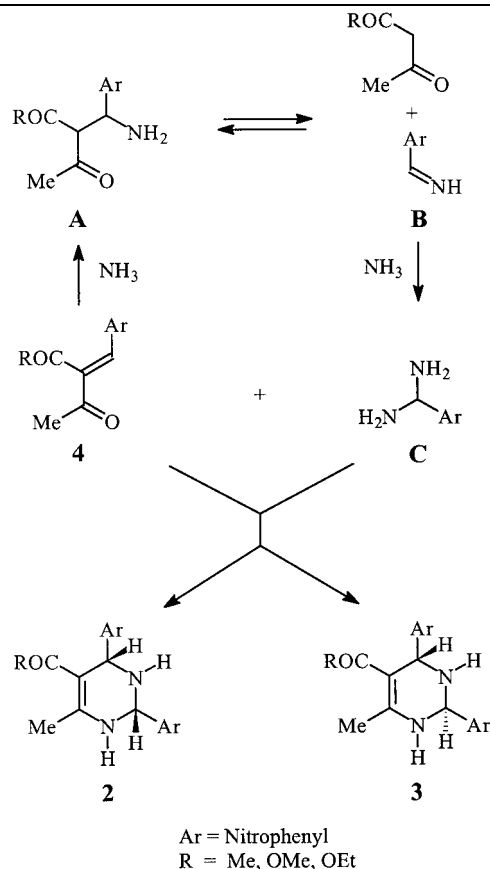
1981 konnte durch Nacharbeiten ermittelt werden, daß bei der Reaktion von 2-Nitrobenzaldehyd mit Acetessigsäureethylester und Ammoniak drei Produkte entstehen, das DHP **1c** und die diastereomeren 1,2,3,4-Tetrahydropyrimidine (THPM), *rac*-**2c** und *rac*-**3c** [3]. Bei dem von Lepetit isolierten Nebenprodukt handelte es sich um **3c** (Schmp. 195 °C), während Hinkel et al. **2c** (Schmp. 173–174 °C) in Händen hielten.

Bei der Synthese des Calciumkanalblockers Nifedipin (**1b**) können als Nebenprodukte die THPM **2b** und **3b** auftreten. Durch geeignete Variationen der Reaktionsbedingungen bei der Hantzsch-Synthese wurde einerseits **2b**, andererseits **3b** als Hauptprodukt gewonnen [3].

Die Reaktion von Acetylaceton mit 2-Nitrobenzaldehyd und Ammoniak führte neben dem DHP **1a** zum *cis*-THPM **2a** und einem Indol-Derivat [4]. Setzte man das Zwischenprodukt dieser Reaktion, 2-Nitrobenzylidenacetylaceton, mit 2-Nitrobenzaldehyd und Ammoniumacetat als Ammoniak-Quelle um, so konnte neben dem Hauptprodukt **2a** und einem Pyrimidin-Derivat in Spuren auch das diastereomere **3a** zugänglich gemacht werden [5].

Als Reaktionsmechanismus für die THPM läßt sich formulieren, daß sich nach 1,4-Addition von Ammoniak an die Benzyliden-Verbindung **4** zu **A** eine Retro-Knoevenagel-

Schema 1



Reaktion zum Aldimin **B** anschließt, welches mit Ammoniak eine 1,2-Addition zum Aminal **C** eingeht und mit unumgesetzten **4** unter Heterocyclisierung die Diastereomere **2** und **3** bildet (Schema 1, vgl. [9]).

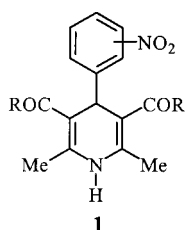
Einige THPM greifen ebenfalls am DHP-Calciumkanal an und weisen eine mit Nifedipin vergleichbare antihypertensive Aktivität auf [6]. 4-(3-Nitrophenyl)-2-phenylpyrimidine zeigen anti-oxische und anti-lipoxidierende Wirkung und eignen sich als cerebrale Schutzstoffe [7].

Wir interessieren uns für 2,4-Bisaryl-THPM mit *m*- und *p*-Nitro-Substituenten und deren Dehydrierungsprodukte.

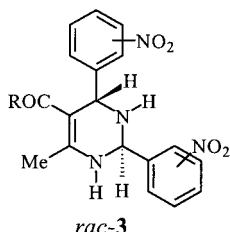
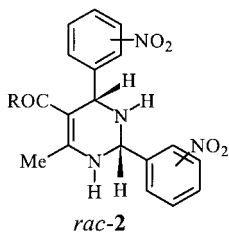
2. Untersuchungen, Ergebnisse und Diskussion

Die *cis*-THPM mit *m*-Nitro-Gruppen **2e** [8] und **2f** [9] sowie mit *p*-Nitro-Funktion **2h** [8] wurden bereits beschrieben. **2e** und **2h** fielen als Nebenprodukte an bei der Darstellung von 1,2-DHP, Isomeren der 1,4-DHP, welche nach einer von O'Callaghan gefundenen Variante der Hantzsch-Reaktion zum Hauptprodukt werden [8].

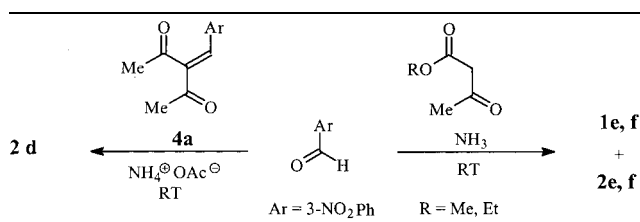
Wurde die klassische Hantzsch-Reaktion verwendet (1,3-Dicarbonylverbindung, Aldehyd und wässriger Ammoniak im Mol-Verhältnis 2:1:1 und mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß in ethanolischer Lösung), die Mengen der Komponenten (2:1:2) und die Reaktionstemperatur (20 °C) geändert, ohne Lösungsmittel oder unter wasserfreien Bedingungen mit Lösemitteln unterschiedlicher Polarität gearbeitet, so konnten stets nur die jeweiligen *cis*-THPM **2d–f** und/oder die DHP **1d–f** isoliert werden (Schema 2).



1-3	NO ₂ -Position	R
a	2	Me
b	2	OMe
c	2	OEt
d	3	Me
e	3	OMe
f	3	OEt
g	4	Me
h	4	OMe
i	4	OEt

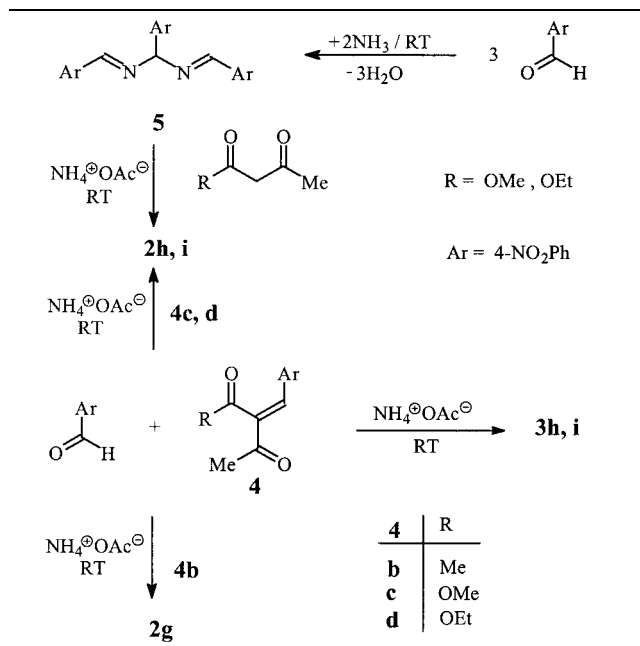


Schema 2



Das von Takajo [10] beschriebene Verfahren, durch kurzzeitige Umsetzung einer Suspension des Trinitrohydrobenzamid **5**⁴ [11, 12] mit Acetessigester und Ammoniumacetat in Acetonitril bei Zimmertemperatur *trans*-THPM **3h, i** darzustellen, versagte. Es konnten nur die *cis*-THPM **2h, i** in etwa 20% Ausbeute gewonnen werden. Ließ man dagegen eine Lösung von *p*-Nitrobenzaldehyd und eines 4-Nitrobenzylidenacetessigesters⁵ im Mol-Verhältnis 1:1 nach Zusatz von Ammoniumacetat bei Zimmertemperatur reagieren, so kristallisierten die analysereinen *cis*-THPM **2h, i** aus. Aus der Mutterlauge wurde durch fraktionierende Kristallisation zunächst weiteres *cis*-THPM erhalten und die Ausbeute bis auf 40% gesteigert. Nach weiterem Einengen und Kühlen gelang es schließ-

Schema 3



lich, wenn auch in geringer Menge, die diastereomeren *trans*-Verbindungen **3h, i** darzustellen (Schema 3).

Aufgrund dieser Ergebnisse dürfte es sich bei dem von Hinkel et al. [2] isolierten Nebenprodukt der Hantzsch-Synthese um das noch verunreinigte THPM **2i** (Schmp. 157 °C) handeln (s. 1).

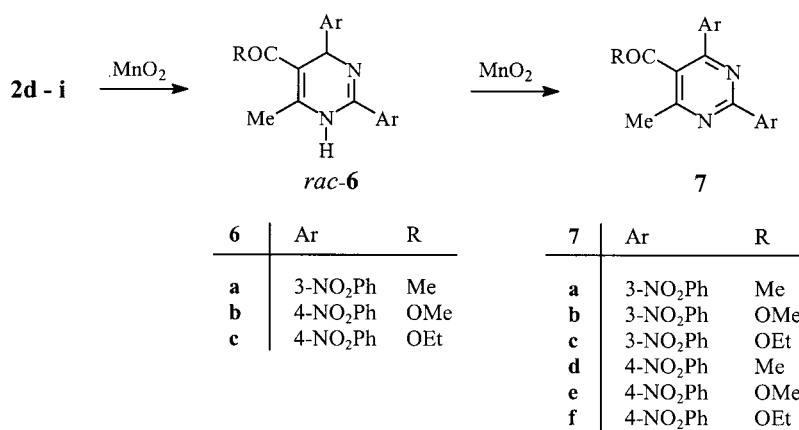
Die *cis*- und *trans*-THPM **2** und **3** lassen sich aufgrund der IR- und ¹H-NMR-Spektren zweifelsfrei unterscheiden. Für die *cis*-Produkte **2** findet man in den ¹H-NMR-Spektren für 1-NH und 4-H Dubletts, während 2-H und 3-NH als Doppeldubletts auftreten, die aufgrund der nahezu gleichen Kopplungskonstanten als Triplets erscheinen. In den IR-Spektren findet man eine scharfe NH-Bande und eine Carbonyl-Valenzschwingung bei außergewöhnlich niedriger Wellenzahl (ca. 1630 cm⁻¹). In den ¹H-NMR-Spektren der *trans*-Produkte **3** treten dagegen die mit D₂O austauschbaren Protonen 1-NH als Singulett und 3-NH wegen der unterschiedlichen Diederwinkel zu 2-H und 4-H als Doppeldublett auf. Die IR-Spektren sind durch zwei NH-Banden und eine Carbonyl-Bande bei deutlich höherer Frequenz (ca. 1675 cm⁻¹) gekennzeichnet.

Wurde statt der entsprechenden Ester-4-Nitrobenzylidenacetessigester⁵ eingesetzt, so konnte nur das *cis*-THPM **2g** isoliert werden.

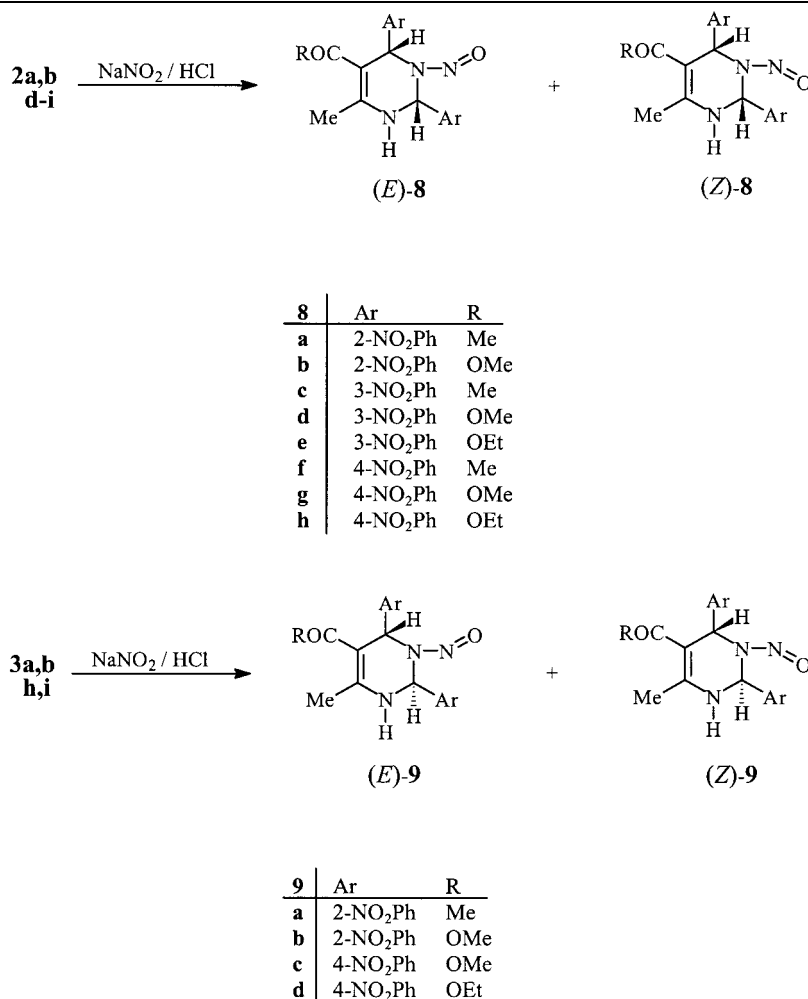
Die Aromatisierung der *cis*-THPM **2** zu den Pyrimidinen **7** gelang mit dem durch Synproportionierung von Mangan(II)-chlorid und Kaliumpermanganat nach Fatiadi [15] dargestellten aktivierten Braunstein. Bei dem kommerziell erhältlichen Reagenz war die Aktivität geringer, so daß in einigen Fällen als Zwischenstufe der Dehydrierung die 1,4-Dihydropyrimidine (DHPM) **6** als Nebenprodukte isoliert werden konnten (Schema 4).

Nifedipin und andere 1,4-DHP wurden auch durch salpetrige Säure zu den korrespondierenden Pyridin-Verbindungen dehydriert, ohne daß *N*-Nitrosoverbindungen nachweisbar waren [16]. Dagegen reagierten die als Synthese-Nebenprodukte isolierten THPM **2b** und **3b** zu den 3-Nitroso-THPM **8b** und **9b**, die als *E/Z*-Isomere im Verhältnis 1:1 vorliegen und ungewöhnliche chemische Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren zeigen [17]. Für das Reaktionsprodukt von **2a** [4] mit salpetriger Säure war aufgrund der ¹H-NMR-Daten eine Nitrosierung am N-3 und nachfolgende Aminol-Spaltung unter Ringöffnung zwischen C-2 und N-3 angenommen worden [4]. Eine erneute NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, daß unter Erhalt der THPM-Struktur das *N*-Nitrosamin **8a** gebildet wurde. Aus der diastereomeren *trans*-Verbindung **3a** [5] wurde mit salpetriger Säure das 3-Nitroso-THPM **9a** erhalten. **8a** und **9a** liegen ebenfalls als Rotamere vor, deren

Schema 4



Schema 5



Verhältnis bei der *cis*-Verbindung **8a** 1:1 beträgt, während bei **9a** das (*E*)-Rotamer deutlich überwiegt.

Um zu prüfen, ob sterische Effekte durch die *o*-Nitrophenyl-Substituenten für die Bildung der Produkte verantwortlich waren, wurden die THPM mit *m*- und *p*-Nitrophenyl-Gruppen mit salpetriger Säure umgesetzt. Die *cis*-THPM **2d–i** lieferten chemoselektiv nach elektrophilem Angriff am basischen 3-N unter Erhalt der cyclischen Amino-Struktur die *N*-Nitrosoverbindungen **8c–h** (Schema 5).

Die Verbindungen **8c–h** liegen aufgrund der 2D-NMR-Korrelationsspektren als *E/Z*-Rotamere im Verhältnis von etwa 7:3 vor. Auch bei den verfügbaren *trans*-THPM mit *p*-Nitrophenyl-Gruppen **3h, i** blieb der Heterocyclus bei der Umsetzung mit salpetriger Säure zu **9c, d** erhalten. Der *E*-Anteil stieg auf 83% weiter an. Für die Zuordnung der Signale zu den jeweiligen Rotameren ist hier maßgeblich, daß die zu der *N*-Nitroso-Gruppe α -ständigen Kohlenstoffatome durch *cis*-Orientierung des Nitroso-Sauerstoffatoms relativ zur *trans*-Anordnung abgeschirmt werden [18]. Ein gleichartiger Effekt auf die an die α -Kohlenstoffatome gebundenen Protonen [19] wird bei den Diastereomeren **8g, h** und **9c, d** dagegen nicht beobachtet, wie die C,H-COSY-Spektren beweisen.

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

Vgl. [5, 20]. ¹H-NMR: bei den 4-Nitrophenyl-Gruppen sind die beobachteten „Dubletts“ für H-2,6 einerseits und H-3,5 andererseits schlecht auf-

gelöste Hälften von AA'XX'-Spektren. Dabei entspricht der Abstand der intensiven Linien nicht $J_{2,3}$ ($=J_{5,6}$), sondern der Summe von $J_{2,3}$ und $J_{2,5}$ ($|J_{AX} + J_{AX'}|$) und ist daher etwas größer als eine normale *ortho*-Kopplung. Dieser Abstand wird üblicherweise als *N* bezeichnet.

3.2. *cis*-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**2d**)

4,7 g (20 mmol) 3-Nitrobenzylidenacetylaceton (**4a**) und 3 g (20 mmol) 3-Nitrobenzaldehyd, in 100 ml EtOH gelöst, werden mit 15 ml gesätt. ethanolischer NH₃-Lösung versetzt und 1 d bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt. Gelbe Kristalle, Schmp. 185 °C (Dioxan). Ausbeute: 0,76 g (10%). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3220 (NH), 1620 (C=O), 1580 (C=C), 1520, 1350 (NO₂). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 206 (4,39), 301 (4,41). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,92 (s, Ac), 2,53 (s, 6-CH₃), 3,98 (t, 3-NH, $J_{2,3} = 6$, $J_{3,4} = 6$), 5,07 (d, 4-H, $J = 6$), 5,41 (s, br., 2-H), 7,16 (t, 1 H, arom., $J = 8$), 7,23 (t, 1 H, arom., $J = 8$), 7,36 (d, 1 H, arom., $J = 8$), 7,49 (d, 1 H, arom., $J = 8$), 7,55 (s, 1 H, arom.), 7,63 (d, 1 H, arom., $J = 8$), 7,72 (d, 1 H, arom., $J = 8$), 7,73 (s, 1 H, arom.), 8,06 (d, 1-NH, $J = 3,9$). EI-MS: *m/z* (%) = 382 ($[M]^{+}$, 10), 43 (100). C₁₉H₁₈N₄O₅ (382,4)

3.3. *cis*-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (**2g**)

2,3 g (10 mmol) 4-Nitrobenzylidenacetylaceton (**4b**) und 1,5 g (10 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, in 50 ml EtOH gelöst, werden mit 3 g NH₄OAc versetzt. Nach 1 d wird abgesaugt und fraktionierend kristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 178 °C (EtOH). Ausbeute: 1,9 g (37%). IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3320, 3240 (NH), 1600^{sh} (C=O), 1595 (C=C), 1500, 1350 (NO₂). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (4,20), 300 (4,34). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 1,89 (s, Ac), 2,50 (s, 6-CH₃), 3,89 (s, br., 3-NH), 5,06 (s, br., 4-H), 5,39 (s, br., 2-H), 7,12 (d, 2 H, arom., $N = 8,5$), 7,27 (d, 2 H, arom., $N = 8,5$), 7,69 (d, 2 H, arom., $N = 8,5$), 7,77 (d, 2 H, arom., $N = 8,5$), 7,98 (d, 1-NH, $J = 3,6$). EI-MS: *m/z* (%) = 382 ($[M]^{+}$, 8), 363 (100). C₁₉H₁₈N₄O₅ (382,4)

3.4. *cis*-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (2i)

Darstellung analog 3.3. mit 2,63 g (10 mmol) 4-Nitrobenzylidenacetessigsäureethylester (**4d**). Gelbe Kristalle, Schmp. 157 °C (EtOH). Ausbeute: 1,4 g (34%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3350$ (NH), 1640 (C=O), 1600, 1580 (C=C), 1520, 1340 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4,31), 280 (4,51). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0,86$ (t, CH_2CH_3 , $J = 7$), 2,46 (s, 6- CH_3), 3,74–3,88 (m, 3 H, CH_2 , 3-NH), 4,95 (d, 4-H, $J = 5,8$), 5,37 (s, br., 2-H), 7,15 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 7,33 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 7,75 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 7,78 (d, 1-NH, $J = 4$), 7,82 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$). EI-MS: m/z (%) = 412 ($[\text{M}]^+$, 14), 43 (100). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (412,4)

3.5. *trans*-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester (3h)

Darstellung analog 3.3. mit 2,5 g (10 mmol) 4-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester (**4c**). Gelbe Kristalle, Schmp. 184 °C (EtOH). Ausbeute: 205 mg (5,2%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3410$, 3310 (NH), 1670 (C=O), 1590 (C=C), 1510, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4,33), 280 (4,53). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,37$ (s, 6- CH_3), 3,41 (s, OCH_3), 3,56 (dd, 3-NH, $J_{2,3} = 4,3$, $J_{3,4} = 11,7$), 4,62 (d, 2-H, $J = 11,7$), 4,95 (d, 4-H, $J = 4,3$), 7,55 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 7,58 (s, 1-NH), 7,65 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,19 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,22 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$). EI-MS: m/z (%) = 398 ($[\text{M}]^+$, 19), 249 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (398,4)

3.6. *trans*-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (3i)

Darstellung nach 3.4 durch fraktionierende Kristallisation. Gelbe Kristalle, Schmp. 175 °C (EtOH). Ausbeute: 330 mg (8%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3380$, 3320 (NH), 1680 (V=O), 1580 (C=C), 1510, 1345 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 203 (4,36), 281 (4,55). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 0,97$ (t, CH_2CH_3 , $J = 7$), 2,37 (s, 6- CH_3), 3,56 (d, 3-NH, $J_{2,3} = 4,7$, $J_{3,4} = 11,6$), 3,90 (mc, CH_2), 4,66 (d, 2-H, $J = 11,6$), 4,95 (d, 4-H, $J = 4,7$), 7,55 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 7,65 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,19–8,24 (m, 5 H, 4 H arom., 1-NH). EI-MS: m/z (%) = 412 ($[\text{M}]^+$, 12), 43 (100). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (412,4)

3.7. 5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)pyrimidin (7a)

380 mg (1 mmol) **2d** werden in 70 ml Toluol gelöst, mit 500 mg aktiviertem MnO_2 versetzt und einige h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Sobald kein Edukt mehr nachweisbar ist, wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 175 °C (EtOH). Ausbeute: 125 mg (33%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1695$ (C=O), 1530, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 253 (4,65). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,29$ (s, Ac), 2,34 (s, 6- CH_3), 7,86–7,93 (m, 2 H, arom., $J = 8,10$ (dt, 1 H, arom., $^3J = 8$, $^4J = 1,2$), 8,42–8,50 (m, 3 H, arom., $J = 8,88$ (dt, arom., $^3J = 8$, $^4J = 1,2$), 9,16 (t, 1 H, arom., $J = 1,9$). EI-MS: m/z (%) = 378 ($[\text{M}]^+$, 36), 363 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ (378,4)

3.8. 6-Methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (7b)

Darstellung analog 3.7. mit **2e**. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 161 °C (EtOH). Ausbeute: 305 mg (78%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1730$ (C=O), 1530, 1345 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 252 (4,68). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,73$ (s, 6- CH_3), 3,79 (s, OCH_3), 7,85–7,93 (m, 2 H, arom., $J = 8,16$ –8,19 (m, 1 H, arom.), 8,43–8,52 (m, 3 H, arom.), 8,88 (d, 1 H, arom., $J = 7,7$), 9,16 (t, 1 H, arom., $J = 1,8$). EI-MS: m/z (%) = 394 ($[\text{M}]^+$, 37), 379 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (394,4)

3.9. 6-Methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester (7c)

Darstellung analog 3.7. aus **2f**. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 143 °C (EtOH). Ausbeute: 130 mg (32%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1725$ (C=O), 1530, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 253 (4,70). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1,10$ (t, CH_2CH_3 , $J = 7$), 2,71 (s, 6- CH_3), 2,28 (q, CH_2 , $J = 7$), 7,85–7,94 (m, 2 H, arom., $J = 8,18$ (dt, 1 H, arom., $^3J = 8$, $^4J = 1,2$), 8,42–8,50 (m, 3 H, arom.), 8,86 (dt, 1 H, arom., $^3J = 8$, $^4J = 1,2$), 9,14 (t, 1 H, arom., $J = 1,9$). EI-MS: m/z (%) = 408 ($[\text{M}]^+$, 38), 379 (100). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (408,4)

3.10. 5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)pyrimidin (7d)

Darstellung analog 3.7. aus **2g**. Beigefarbene Kristalle, Schmp. 202 °C (EtOH). Ausbeute: 178 mg (47%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1695$ (C=O), 1520, 1340 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4,35), 2,88 (4,33). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,29$ (s, Ac), 2,63 (s, 6- CH_3), 7,95 ($''\text{d}''$, 2 H,

aromat., $N = 8,8$), 8,42 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,43 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,69 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$). EI-MS: m/z (%) = 378 ($[\text{M}]^+$, 38), 363 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$ (378,4)

3.11. 6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäuremethylester (7e)

Darstellung analog 3.7. aus **2h**. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 197 °C (EtOH). Ausbeute: 360 mg (91%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1730$ (C=O), 1530, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 203 (4,54), 2,87 (4,55). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,70$ (s, 6- CH_3), 3,78 (s, OCH_3), 7,96 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,40 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,42 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,67 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$). EI-MS: m/z (%) = 394 ($[\text{M}]^+$, 32), 379 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ (394,4)

3.12. 6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)pyrimidin-5-carbonsäureethylester (7f)

Darstellung analog 3.7. aus **2i**. Blaßgelbliche Kristalle, Schmp. 140 °C (EtOH). Ausbeute: 319 mg (78%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 1720$ (C=O), 1530, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4,51), 2,89 (4,56). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1,08$ (t, CH_2CH_3 , $J = 7$), 2,69 (s, 6- CH_3), 4,26 (q, CH_2), 7,95 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,38 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,42 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$), 8,65 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,8$). EI-MS: m/z (%) = 408 ($[\text{M}]^+$, 48), 379 (100). $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (408,4)

3.13. 5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyrimidin (6a)

Nebenprodukt der Synthese von **7a**. Gelbe Kristalle, Schmp. 167 °C (EtOH). Ausbeute: 34 mg (9%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3300$ (NH), 1660 (C=O), 1600 (C=C), 1530, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 210 (4,45), 2,50 (4,46). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,25$ (s, Ac), 2,49 (s, 6- CH_3), 5,96 (s, 4-H), 7,65 (t, 1 H, arom., $J = 7,7$), 7,75–7,83 (m, 2 H, arom.), 8,09–8,13 (m, 2 H, arom.), 8,31–8,40 (m, 2 H, arom.), 8,70 (t, 1 H, $J = 1,8$), 9,94 (s, NH). EI-MS: m/z (%) = 380 ($[\text{M}]^+$, 8), 363 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ (380,4)

3.14. 6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester (6b)

Nebenprodukt der Synthese von **7e**. Gelbe Kristalle, Schmp. 208 °C (EtOH). Ausbeute: 44 mg (11%). IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3400$ (NH), 1665 (C=O), 1600 (C=C), 1520, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4,51), 2,78 (4,47). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,43$ (s, 6- CH_3), 3,59 (s, OCH_3), 5,82 (s, 4-H), 7,59 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,10 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,20 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,32 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 9,90 (s, NH). EI-MS: m/z (%) = 396 ($[\text{M}]^+$, 8), 379 (100). $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_6$ (396,4)

3.15. 6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-1,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (6c)⁶

Nebenprodukt der Synthese von **7f**. Gelbe Kristalle. Ausbeute: 4 mg. IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3400$ (NH), 1660 (C=O), 1600 (C=C), 1520, 1340 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 1,15$ (t, CH_2CH_3 , $J = 7$), 2,42 (s, 6- CH_3), 4,04 (q, CH_2 , $J = 7$), 5,82 (s, 4-H), 7,58 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,10 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,20 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 8,32 ($''\text{d}''$, 2 H, arom., $N = 8,7$), 9,87 (s, NH).

3.16. *cis*-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(2-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (8a)

380 mg (1 mmol) **2a**, in 30 ml EtOH suspendiert, werden tropfenweise mit einer frisch hergestellten Lösung von 690 mg (10 mmol) NaNO_2 in 10 ml H_2O und 3,5 ml 10% HCl versetzt. Man rührt 3 h bei Zimmertemperatur, gießt auf Eis, neutralisiert mit 10% NaOH und saugt ab. *E/Z*-Rotamere = 50:50. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,07$ [*E*]/2,17 [*Z*] (s, s, 3 H, Ac), 2,48 [*Z*]/2,50 [*E*] (s, s, 3 H, 6- CH_3), 6,80–7,68 (m, 8 H arom.), 7,34 [*E*]/7,55 [*Z*] (s, s, 1 H, 4-H), 7,50 [*Z*]/7,84 [*E*] (d, d, 1 H, 2-H, $J = 2,5$), 8,06 [*Z*]/8,48 [*E*] (d, d, 1 H, NH, $J = 4$). Die Zuordnung erfolgte analog zu den bewiesenen Signallagen von **2b** [17]. Weitere analytische Daten finden sich bei [4].

3.17. *cis*-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (8c)

Darstellung analog 3.16. mit **2d**. Farblose Kristalle, Schmp. 208 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 71%. IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3390$, 3240 (NH), 1575 (C=O), 1530, 1350 (NO_2), 1465 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 205 (4,42), 287 (4,32). *E/Z*-Rotamere = 66:34. $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,15$ [*E*]/2,23 [*Z*] (s, s, 3 H, Ac), 2,59 [*Z*]/2,60 [*E*] (s, s,

3 H, 6-CH₃), 7,08 [Z]/7,14 [E] (s, s, 1 H, 4-H), 7,16–7,88 (m, 8 H arom.), 7,31 [Z]/7,45 [E] (d, d, 1 H, 2-H), 8,34 [Z]/8,79 [E] (d, d, 1 H, NH, J = 4,5). EI-MS: m/z (%) = 411 ([M]⁺, 1), 348 (100). C₁₉H₁₇N₅O₆ (411,4)

3.18. cis-6-Methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester (8d)

Darstellung analog 3.16. mit **2e**. Farblose Kristalle, Schmp. 180 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 74%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3320 (NH), 1640 (C=O), 1600 (C=C), 1520, 1350 (NO₂), 1470, 1440 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 (4,42), 2,68 (4,47). E/Z-Rotamere = 70:30. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,57 [Z]/2,58 [E] (s, s, 3 H, 6-CH₃), 3,39 [E]/3,40 [Z] (s, s, 3 H, OCH₃), 6,94 [Z]/7,04 [E] (s, s, 1 H, 4-H), 7,16–7,88 (m, 8 H arom.), 7,34 [Z]/7,45 [E] (d, d, 1 H, 2-H), 8,33 [Z]/8,78 [E] (d, d, 1 H, NH, J = 4,5). EI-MS: m/z (%) = 427 ([M]⁺, 10), 364 (100). C₁₉H₁₇N₅O₇ (427,4)

3.19. cis-6-Methyl-2,4-bis-(3-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (8e)

Darstellung analog 3.16. mit **2f**. Farblose Kristalle, Schmp. 182 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 69%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3340 (NH), 1640, (C=O), 1610 (C=C), 1530, 1355 (NO₂), 1475 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 (4,42), 2,68 (4,47). E/Z-Rotamere = 72:28. ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 0,86 [E]/0,94 [Z] (t, t, 3 H, CH₂CH₃, J = 7), 2,57 [Z]/2,58 [E] (s, s, 3 H, 6-CH₃), 3,79–4,02 (m, 2 H, CH₂), 6,92 [Z]/7,00 [E] (s, s, 1 H, 4-H), 7,17–7,89 (m, 8 H arom.), 7,35 [Z]/7,47 [E] (d, d, 1 H, 2-H), 8,31 [Z]/8,76 [E] (d, d, 1 H, NH, J = 4,5). EI-MS: m/z (%) = 441 ([M]⁺, 3), 397 (100). C₂₀H₁₉N₅O₇ (441,4)

3.20. cis-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (8f)

Darstellung analog 3.16. mit **2g**. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 206 °C (EtOH). Ausbeute: 62%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3240 (NH), 1580 (C=O), 1500, 1350 (NO₂). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4,23), 288 (4,35). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (77%): 2,13 (s, Ac), 2,55 (s, 6-CH₃), 6,83 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,9), 7,10 (s, br., 4-H), 7,23 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,9), 7,42 (d, 2-H, J = 4,5), 7,69 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,9), 7,84 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,9), 8,72 (d, NH, J = 4,5). (Z)-Rotamer (23%): 2,21 (s, Ac), 2,55 (s, 6-CH₃), 6,95 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,9), 7,04 (s, br., 4-H), 7,15 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,9), 7,27 (d, 2-H, J = 4,5), 7,77 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,9), 7,79 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,9), 8,27 (d, NH, J = 4,5). EI-MS: m/z (%) = 380 ([M]⁺–31, 82), 365 (100). C₁₉H₁₇N₅O₆ (411,4)

3.21. cis-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester (8g)

Darstellung analog 3.16. mit **2h**. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 207 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 64%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3320 (NH), 1645 (C=O), 1615 (C=C), 1510, 1350 (NO₂), 1450, 1440 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 201 (4,30), 265 (4,46). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (76%): 2,50 (s, 6-CH₃), 3,36 (s, OCH₃), 6,81 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,5), 6,97 (s, 4-H), 7,19 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,5), 7,40 (s, br., 2 H), 7,68 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,5), 7,81 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,5), 8,68 (d, NH, J = 4,1). (Z)-Rotamer (24%): 2,50 (s, 6-CH₃), 3,43 (s, OCH₃), 6,85 (s, 4-H), 6,91 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,5), 7,11 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,5), 7,27 (s, br., 2-H), 7,75 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,5), 7,75 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,5), 8,24 (d, NH, J = 4,1). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer: 19,67 (CH₃), 48,02 (C-4), 50,39 (OCH₃), 68,53 (C-2), 88,16 (C-5), 122–123 (C-3', C-3'', C-5', C-5''), 127–128 (C-2', C-2'', C-6', C-6''), 143–146 (C-1', C-1'', C-4', C-4''), 153,94 (C-6), 165,75 (CO). (Z)-Rotamer: 19,56 (CH₃), 50,48 (OCH₃), 57,42, 58,45 (C-4, C-2), 89,23 (C-5), 122–123 (C-3', C-3'', C-5', C-5''), 127–128 (C-2', C-2'', C-6', C-6''), 143–146 (C-1', C-1'', C-4', C-4''), 154,02 (C-6), 165,59 (CO). EI-MS: m/z (%) = 427 ([M]⁺, 2), 381 (100). C₁₉H₁₇N₅O₇ (427,4)

3.22. cis-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (8h)

Darstellung analog 3.16. mit **2i**. Feine farblose Nadeln, Schmp. 207 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 53%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1520, 1350 (NO₂), 1460 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (4,26), 269 (4,50). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (66%): 0,88 (t, CH₂CH₃, J = 7), 2,55 (s, 6-CH₃), 3,92 (mc, CH₂, J = 7), 6,86 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,7), 7,00 (s, 4-H), 7,26 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,7), 7,43 (d, 2-H, J = 4), 7,73 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,7), 7,87 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,7), 8,69 (d, NH, J = 4). (Z)-Rotamer (34%): 0,95 (t, CH₂CH₃, J = 7), 2,55 (s, 6-CH₃), 3,96 (mc, CH₂, J = 7), 6,89 (s, 4-H), 6,96 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,7), 7,15 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,7), 7,32 (d, 2-H, J = 4,5), 7,79 (d, 3"-H, 5"-H, J = 8,7), 7,81 (d, 3'-H, 5'-H, J = 8,7),

8,25 (d, NH, J = 4,5). EI-MS: m/z (%) = 441 ([M]⁺, 8), 324 (100). C₂₀H₁₉N₅O₇ (441,4)

3.23. trans-5-Acetyl-6-methyl-2,4-bis-(2-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin (9a)

Darstellung analog 3.16. mit **3a**. Gelbe Kristalle, Schmp. 167 °C (EtOH). Ausbeute: 64%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3380, 3310 (NH), 1610^{sh} (C=O), 1565 (C=C), 1525, 1350 (NO₂), 1460 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 208 (4,51), 295 (4,27). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (90%): 2,11 (s, Ac), 2,45 (s, 6-CH₃), 6,56 (s, 2-H), 7,52 (s, 4-H), 7,63–7,66 (m, 4"-H, 6"-H), 7,71 (t, 4'-H, J = 7), 7,78 (t, 5"-H, J = 7,5), 7,87 (t, 5'-H, J = 7,6), 7,94 (d, 6'-H, J = 8), 7,98 (d, 3"-H, J = 8,5), 8,07 (dd, 3'-H, ³J = 8,2, ⁴J = 1,2), 8,24 (s, NH). (Z)-Rotamer (10%): 2,16 (s, Ac), 2,45 (s, 6-CH₃), 7,11 (s, 4-H), 7,14 (d, 2-H, J = 3,5), 7,38–8,01 (m, 8 H arom.), 8,40 (d, NH, J = 3,5). EI-MS: m/z (%) = 381 ([M]⁺–30, 20), 161 (100).

C₁₉H₁₇N₅O₆ (411,4)

3.24. trans-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäuremethylester (9c)

Darstellung analog 3.16. mit **3h**. Fast farblose Kristalle, Schmp. 177 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 48%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3380 (NH), 1690, 1670 (C=O), 1600 (C=C), 1510, 1350 (NO₂), 1460, 1440 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4,44), 275 (4,52). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (83%): 2,38 (s, 6-CH₃), 3,46 (s, OCH₃), 6,68 (s, 2-H), 6,71 (s, 4-H), 7,53 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,7), 7,75 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,7), 8,22 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,7), 8,29 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,7), 8,50 (s, NH). (Z)-Rotamer (17%): 2,26 (s, 6-CH₃), 3,50 (s, OCH₃), 6,66 (s, 4-H), 6,82 (d, 2-H, J = 3,2), 7,49 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,8), 7,68 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,8), 8,22 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,8), 8,23 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,8), 8,39 (d, NH, J = 3,2). ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer: 19,42 (CH₃), 50,24 (OCH₃), 51,15 (C-4), 67,86 (C-2), 91,24 (C-5), 123,37 (C-3'', C-5''), 123,58 (C-3', C-5'), 128,70 (C-2'', C-6''), 129,80 (C-2', C-6'), 142,83 (C-1'), 146,73 (C-4''), 147,32 (C-1''), 147,97 (C-4'), 154,97 (C-6), 165,48 (CO). (Z)-Rotamer: 19,74 (CH₃), 50,24 (OCH₃), 59,14 (C-4), 63,11 (C-2), 95,89 (C-5), 123,47 (C-3'', C-5''), 123,80 (C-3', C-5'), 126,78 (C-2', C-6'), 128,60 (C-2'', C-6''), 144,98 (C-1'), 146,78 (C-4''), 147,32 (C-4'), 149,96 (C-1''), 154,77 (C-6), 165,21 (CO). EI-MS: m/z (%) = 427 ([M]⁺, 8), 383 (100). C₁₉H₁₇N₅O₇ (427,4)

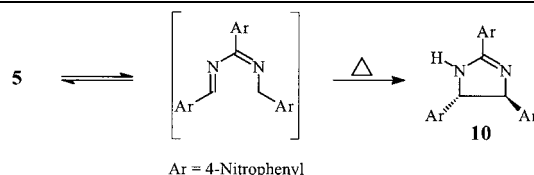
3.25. trans-6-Methyl-2,4-bis-(4-nitrophenyl)-3-nitroso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureethylester (9d)

Darstellung analog 3.16. mit **3i**. Fast farblose Kristalle, Schmp. 154 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 32%. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3300 (NH), 1675 (C=O), 1610 (C=C), 1520, 1350 (NO₂), 1460 (N–NO). UV (MeOH, nm): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (4,43), 275 (4,50). ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = (E)-Rotamer (83%): 1,02 (t, CH₂CH₃, J = 7), 2,39 (s, 6-CH₃), 3,92 (mc, CH₂, J = 7), 6,68 (s, 2-H), 6,72 (s, 4-H), 7,57 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,7), 7,76 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,7), 8,23 ("d", 3"-H, 5"-H, N = 8,7), 8,30 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,7), 8,48 (s, NH). (Z)-Rotamer (17%): 1,06 (t, CH₂, CH₃, J = 7), 2,29 (s, 6-CH₃), 3,92 (mc, CH₂, J = 7), 6,62 (s, 4-H), 6,86 (d, 2-H, J = 3,5), 7,49 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,6), 7,69 ("d", 2"-H, 6"-H, N = 8,6), 8,22–8,26 ("d", "d", 3"-H, 5"-H, N = 8,6), 8,38 (d, NH, J = 3,5). EI-MS: m/z (%) = 395 ([M]⁺–46, 100). C₂₀H₁₉N₅O₇ (441,4)

³ Aus der Dissertation Ch. Heinrici, TU Braunschweig, 1989

⁴ Trivialname; die systematische Bezeichnung lautet: 1-(4-Nitrophenyl)-N,N'-bis-[(4-nitrophenyl)-methylene]methandiamin (5), farbloses Pulver, Schmp. 140 °C; Lit. [11]: Schmb. 160–170 °C (Zers.); Lit. [12]: Schmp. 75 °C. IR (KBr, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 1640, 1600 (C=N, C=C), 1520, 1345 (NO₂). ¹H-NMR ([D₈]Dioxan): δ = 6,22 (s, α -H), 7,72 ("d", 2'-H, 6'-H, N = 8,5), 8,05 ("d", 4 H, 2-H, 6-H, N = 8,5), 8,27 ("d", 3'-H, 5'-H, N = 8,5), 8,34 ("d", 4 H, 3-H, 5-H, N = 8,5), 8,68 (s, 2 H, α -H). Beim Umkristallisieren von **5** [vgl. 13] unter Erwärmen wird das Tri-nitro-isoamarin **10** gebildet (Schema 6). Das Hydrobenzamid tautomerisiert zu einem konjugierten 1,3-Diazadien; die benzyliche Methylengruppe addiert sich dann an eine Azomethin-Funktion unter Cyclisierung zum Imidazolin, wobei das thermodynamisch stabile Isoamarin entsteht.

Schema 6



trans-2,4,5-Tris-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol (**10**). Gelbe Kristalle, Schmp. 202 °C (Zers.) (EtOH). Ausbeute: 93%. IR (KBr, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3420 (NH), 1590 (C=N), 1550, 1350 (NO_2). UV (MeOH, nm): λ_{max} (lg ϵ) = 203 (4,55), 270 (4,51). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ = 5,85 (s, br., + D_2O : scharf, 4-H, 5-H), 7,30 ("d", 4H, 2-H, 6-H, N = 8.7), 7,95 ("d", 4H, 3-H, 5-H, N = 8.7), 8,32–8,34 (m, 2'-H, 6'-H), 8,41–8,44 (m, 3'-H, 5'-H, NH). EI-MS: m/z (%) = 433 ($[\text{M}]^+$, 12), 283 (100). $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6$ (433,4)

Das Schmelzverhalten von **5** in Lit. [11, 12] dürfte auf Schmp.-Depressionen durch mehr oder weniger große Anteile an **10** hervorgerufen worden sein.

⁵ Die Darstellung erfolgte nach der Methode von Surrey [14].

⁶ Wegen Substanzmangels konnten keine weiteren analytischen Daten ermittelt werden.

Literatur

- Lepetit, R.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. **20**, 1338 (1887)
- Hinkel, L. E.; Ayling, E. E.; Morgan, W. H.: J. Chem. Soc. **140**, 1835 (1931)
- Görlitzer, K.; Buß, D.: Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 938 (1981)
- Görlitzer, K.; Buß, D.: Arch. Pharm. (Weinheim) **317**, 1029 (1984)
- Görlitzer, K.; Heinrici, Ch.; Ernst, L.: Pharmazie, im Druck (P 8546)
- Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F.: J. Med. Chem. **35**, 3254 (1992)

- Kuno, A.; Sugiyama, Y.; Katsuta, K.; Kamitani, T.; Takasugi, H.: Chem. Pharm. Bull. **40**, 1452 (1992)
- O'Callaghan, C. N.: J. Chem. Res. (S) 317 (1986), (M) 2901 (1986)
- Raev, L. D.; Ivanov, I. C.: Arch. Pharm. (Weinheim) **322**, 253 (1989)
- Takajo, T.; Kambe, S.; Ando, W.: Synthesis 259 (1984)
- Fürth, O.: Monatsh. Chem. **27**, 840 (1906)
- Kahmal, A.; Ahmad, A.; Qureshi, A. A.: Tetrahedron **19**, 869 (1962)
- Bertagnini, C.: Justus Liebig's Ann. Chem. **79**, 276 (1851)
- Surrey, A. R.; Hammer, H. F.; Suter, C. M.: J. Am. Chem. Soc. **66**, 1933 (1944)
- Fatiadi, A. J.: Synthesis 65 (1976)
- Görlitzer, K.; Buß, D.: Arch. Pharm. (Weinheim) **314**, 949 (1981)
- Ernst, L.; Görlitzer, K.; Heinrici, Ch.: Arch. Pharm. (Weinheim) **320**, 289 (1987)
- Pregosin, P. S.; Randall, E. W.: Chem. Commun. 399 (1971)
- Mannschreck, A.; Münsch, H.; Mattheus, A.: Angew. Chem. **78**, 751 (1966)
- Görlitzer, K.; Heinrici, Ch.: Pharmazie **53**, 843 (1998)

Eingegangen am 4. Mai 1998
Angenommen am 20. Mai 1998

Prof. Dr. K. Görlitzer
Institut für Pharmazeutische Chemie
Beethovenstr. 55
D-38106 Braunschweig
k.goerlitzer@tu-bs.de

Institute of Chemistry, University of Białystok (former Warsaw University, Białystok Branch), Białystok, Poland

Reactions in imipramine-pyrocatechol violet and imipramine-iron(III) ion systems

J. KARPIŃSKA and B. STARCZEWSKA

Two methods for the determination of imipramine hydrochloride are presented. One method employs the liability of the imipramine tertiary amine group nitrogen atom to form ion-association complexes with organic compounds. The formed complex is insoluble in water but well soluble in organic solvents. This property is the base of a new extractive-spectrophotometric method for imipramine determination. The second method is based on the oxidation of imipramine by iron(III) ions. Imipramine hydrochloride is oxidized by Fe(III) ions at 75 °C with the formation of coloured products. Both reactions were followed spectrophotometrically by measuring the absorbance at 445 nm (extractive method) and at 670 nm (oxidative method). The methods have been successfully applied to the determination of imipramine in a liquid for injection. The results were compared with those obtained by the official procedure.

1. Introduction

Dibenzoazepine derivatives are chemically active substances [1, 2]. They react with some organic compounds and with halide and thiocyanide complexes of metals [3–7]. They also undergo oxidative reaction with the formation of coloured products [8–12]. The oxidation reaction is a 4-electron process, which leads, via cation-radical intermediates, to an intensely coloured dimer [13]. The properties mentioned can be used as a base of spectrophotometric and extractive-spectrophotometric methods for the determination of dibenzoazepines.

The most popular tools used for dibenzoazepine determination are various chromatographic techniques [14–16], electrochemical [17–20] or immunochemical methods [21, 22]. The number of spectrophotometric methods is very limited, so the authors have taken the task to elaborate new and simple methods for the determination of imipramine (IMP). Here, the reactions of imipramine with pyrocatechol violet (FPK) and iron(III) ions are described.

2. Investigations, results and discussion

2.1. Imipramine-pyrocatechol violet system

IMP forms with pyrocatechol violet an yellow-orange precipitate insoluble in water, but very well soluble in organic solvents. Among the solvents tested, the mixture of chloroform-butyl alcohol (2:1) appeared to be the most efficient. The visible spectrum of the coloured extract showed a maximum at 445 nm.

Acidification of the aqueous phase stimulated the formation of the compound and its extraction. The use of hydrochloric, phosphoric or acetic acid decreased the absorbance of extracts but the presence of sulphuric acid increased the absorbance of the reaction product. The intensity of colour is stable in the range $2 \cdot 10^{-4}$ – $3 \cdot 10^{-4}$ mol/l of sulphuric acid. A concentration of sulphuric acid of $2.5 \cdot 10^{-4}$ mol/l³ was selected for further work.

It was found, that absorbance was stable when a 2–10-fold excess of FPK to IMP was used. A 15–20-fold excess caused slight decrease of extracts absorbance.