

Über N¹- und N²-substituierte 2-Amino-5,6-dihydro-4(1 H)-pyrimidinone**

Über Heterocyclen, 79. Mitteilung¹

Winfried Wendelin* und Renate Riedl

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

(Eingegangen 18. Mai 1984. Angenommen 14. Juni 1984)

N¹- and N²-Substituted 2-Amino-5,6-dihydro-4(1 H)-pyrimidinones (Heterocyclic Compounds, 79)

The reactions of the monosubstituted guanidines **2 b–h** with methyl acrylate in dimethylformamide or ethanol as solvent preferentially afford 1-substituted 2-amino-5,6-dihydro-4(1 H)-pyrimidinones **6 b–h**. The structures of 1-hexyl- and 1-benzyl-4-pyrimidinones **6 c, e** and of the picrate of 1-phenylpyrimidinone **6 g** were proved by comparison with authentic samples, which were prepared from N-substituted ethyl 3-amino-propionates **14 c, e** and **g** and cyanamide. Accordingly, **6 g** is not identical with authentic 2-phenylaminopyrimidinone **7 g** (prepared from 2-methylthio-4-pyrimidinone **10** and 2-thioxo-4-pyrimidinone **12** respectively, compare¹⁰).

N,N-Disubstituted guanidines **2 i–m** react with methyl acrylate in dimethylformamide as solvent to afford N²,N²-disubstituted 2-amino-5,6-dihydro-4(1 H)-pyrimidinones **7 i–m**. Action of morpholine-4-carboxamide (**2 l**) on methyl acrylate in ethanol yields 2-morpholinopyrimidinone **7 l** as byproduct and 3-ethoxy-N-[morpholino(amino)methylene]propionamide (**9 l**) as mainproduct.

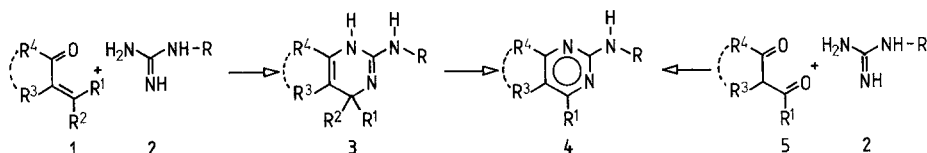
(Keywords: Acrylic acid methylester, reactions; Guanidines, mono- and N,N-disubstituted; Propionamide, 3-ethoxy-N-[morpholino(amino)methylene]; 4(1 H)-Pyrimidinones, 2-amino; Pyrimidine-1-propionic acid ethylester, hexahydro-4-oxo-2-thioxo)

Einleitung

Monosubstituierte Guanidine **2** wie Methyl-, Benzyl- und Phenylguanidin reagieren mit α,β -ungesättigten Ketonen **1** bzw. Diketonen **5** (z. B. Benzalaceton, Benzoylaceton) — soweit bisher untersucht^{2–4} —

** Herrn Prof. Dr. Robert Ott mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

ausschließlich zu N²-substituierten 2-Pyrimidinaminen **3** bzw. **4**. Der beobachtete Reaktionsverlauf ist aus sterischen Gründen (Anlagerung der unsubstituierten Aminogruppen an die elektrophilen Zentren der Ketone **1** und **5**) plausibel.



Um weitere Informationen über das reaktive Verhalten von substituierten Guanidinen gegenüber Dielektrophilen zu erhalten, untersuchten wir im Rahmen dieser Arbeit den Verlauf der Reaktionen von mono- und N,N-disubstituierten Guanidinen **2** mit Acrylsäuremethylester (*AME*). Zu prüfen war insbesondere, ob sich die verschiedenen monosubstituierten Guanidine **2** mit *AME* zu N¹-, N²- oder N³-substituierten 2-Amino-4-pyrimidinonen **6**, **7**, **8** oder zu Gemischen aus **6**–**8** umsetzen.

Eine vorweg durchgeführte Literaturrecherche über N-substituierte 2-Aminopyrimidinone des Typ **6**–**8** (jeweils **a**–**m**) brachte folgende Informationen:

1. Die Reaktion von Acrylsäureestern mit Guanidin gibt 2-Amino-5,6-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinon (**6a**)^{5,6}. Methyl- bzw. Ethylguanidin setzten sich mit *AME* nach Kim und Lee⁷ zu 1-Alkyl-2-amino-4-pyrimidinonen **6** um. Die Strukturformeln **6** werden auf Grund von UV-Vergleichen postuliert.

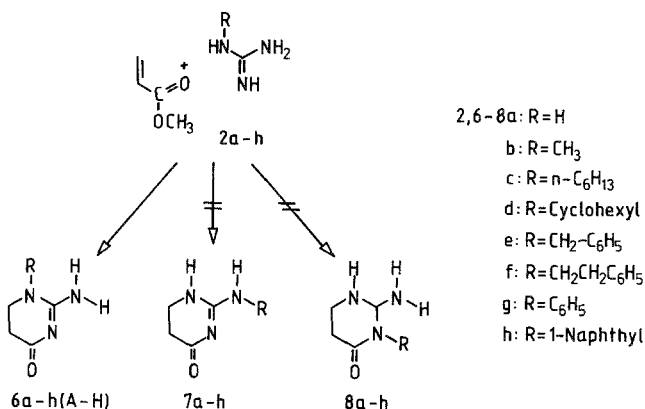
2. Weitere Aminodihydropyrimidinone des Typ **6**–**8** wurden auf alternativen Wegen aufgebaut: So bildet sich Aminopyrimidinon **6a** bzw. die 1-Methylverbindung **6b** bei Behandlung von 3-Guanidino- bzw. 3-(1-Methylguanidino)propionsäure mit Salzsäure^{8,9}. Das 2-Phenylamino-4-pyrimidinon **7g** und einige andere Arylaminopyrimidinone **7** erhielten japanische Autoren¹⁰ durch Erhitzen von S-Ethylpyrimidinon **11** mit Anilin bzw. substituierten Anilinen. Kreling und McKay¹¹ schließlich stellten gezielt einige 2-Amino-3-arylpyrimidinone **8** dar.

Ergebnisse und Diskussion

Reaktionen von *AME* mit monosubstituierten Guanidinen

In der ersten Serie von Experimenten setzten wir Methyl-, Benzyl- und Phenylguanidin (**2b**, **e** und **g**) mit Acrylsäuremethylester (*AME*) in Ethanol bei Raumtemperatur um. Die Reaktion des Benzylguanidins mit *AME* verlief rasch und einheitlich unter Bildung von 2-Amino-1-benzyl-5,6-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinon (**6e** = Kondensat **E**). Bei der Einwirkung von Methyl- und Phenylguanidin auf *AME* hingegen entstanden neben 2-Amino-1-methyl- bzw. 2-Amino-1-phenylpyrimidinon **6b** bzw. **g** (Kondensate **B** und **G**), auch Nebenprodukte, die lt. DC-Vergleichen als 1-(3-Ethoxypropionyl)-3-methyl- bzw. -3-phenylguanidin vorliegen dürften.

In der zweiten Versuchsserie wurden Phenylguanidin **2g** sowie Hexyl-, Cyclohexyl-, Phenethyl- und Naphthylguanidin (**2c, d, f, h**) mit *AME* in *DMF* zur Reaktion gebracht. Die Umsetzungen verliefen nun einheitlich, die gebildeten 1-substituierten 2-Aminopyrimidinone **6g, c, d, f** und **h** konnten in guten Ausbeuten (40–65%) isoliert werden. 1-Naphthylpyrimidinon **6h** wird beim Erhitzen mit Wasser teilweise hydrolysiert, wobei sich eine in Wasser schwerlösliche Verbindung [wahrscheinlich 3-(1-Naphthylguanidino)-propionsäure] bildet.



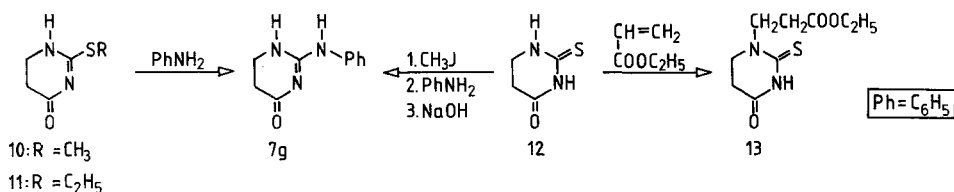
A priori könnten durch Kondensation der monosubstituierten Guanidine **2b–h** mit *AME* nicht nur 1-substituierte Pyrimidinone **6b–h**, sondern auch N²- bzw. 3-substituierte Aminodihydropyrimidinone **7b–h** bzw. **8b–h** oder Gemische entstehen. Es war daher zu prüfen, welche Struktur die dargestellten Basen **B–H** besitzen.

Aus den NMR-Spektren (nur je ein Signal für die Protonen der Methylengruppen in 5,6-Stellung und für die dem Stickstoff benachbarten Protonen des Restes **R**) folgt, daß die Pyrimidinone **B–H** einheitlich bzw. keine Gemische sind. Weitergehende Hinweise auf die zutreffenden Strukturformeln finden sich insbesondere in den Spektren der Pyrimidinone **B–E** und **G**: Einerseits zeigen NMR-Vergleiche, daß die chemische Verschiebung der Methyl-, Methylen- (C¹H₂ des Hexylrestes) und Benzylprotonen der Basen **B, C** und **E** jeweils nur wenig (ca. 0,35 ppm) größer ist als bei den korrespondierenden Guanidinen **2b, c, e**; dies spricht dafür, daß die Basen nicht als 3-substituierte Pyrimidinone **8** (mit Acylrest am alkylierten Stickstoff), sondern als 1- oder N²-substituierte Basen **6** bzw. **7** vorliegen. Andererseits folgt aus dem Auftreten von Banden für NH₂-Valenzschwingungen in den IR-Spektren der Basen **B, D, E** und **G** (gleiche Lage wie bei den Guanidinen **2b, d, e** und **g**), daß die genannten Kondensate 1- oder 3-substituierte 2-Aminopyrimidinone **6** bzw. **8** sind. Die Kombination der Befunde spricht dafür, daß zumindest die Basen **B** und **E** als 1-substituierte 2-Aminopyrimidinone **6b, e** vorliegen.

Chemischer Strukturbeweis für die Kondensate C, E und G

Zur sicheren Feststellung der Strukturformeln der aus *AME* und Hexyl- bzw. Benzyl- bzw. Phenylguanidin gewonnenen Kondensate **C**, **E** und **G** wurden chemische Strukturbeweise durchgeführt.

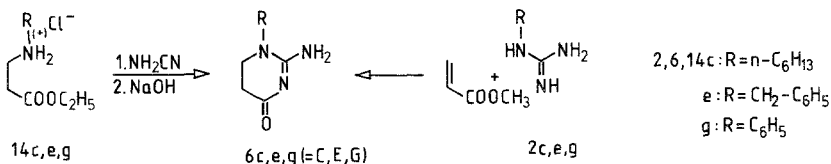
Zunächst stellten wir, zum Teil in Anlehnung an Literaturangaben¹⁰, als Vergleichspräparat für die Base **G** 2-Phenylaminopyrimidinon **7g** durch Kondensation von *S*-Methylisothioharnstoff mit Acrylsäureethylester und Erhitzen des gebildeten 2-Methylthio-5,6-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinons **10** mit Anilin dar. Bei einer zweiten Synthese für **7g** wurde als Startmaterial 2-Thioxo-4-pyrimidinon **12** eingesetzt, welches sich bei der basenkatalysierten Kondensation von Thioharnstoff mit Ethylacrylat bildet (Hauptprodukt: 4-Oxo-2-thioxopyrimidin-1-propionsäureethylester **13**). Methylierung von **12** und Erhitzen des erhaltenen 2-Methylthiopyrimidinon-hydrojodids **10**·HI mit Anilin gab **7g**-Hydrojodid. Die aus **7g**·HI hergestellte Base **7g** bzw. **7g**-Pikrat erwiesen sich jedoch als nicht identisch mit Base **G** (aus *AME* und Phenylguanidin) bzw. ihrem Pikrat.



Daher bauten wir als weiteres Vergleichspräparat 2-Amino-1-phenyl-dihydropyrimidinon **6g** aus dem Hydrochlorid des 3-Anilinopropionsäureethylesters **14g**¹² auf. **14g**·HCl wurde mit Cyanamid in siedendem Butanol umgesetzt, wobei sich **6g**-Hydrochlorid und ein zweites Produkt [wahrscheinlich 3-(1-Phenylguanidino)-propionsäurebutylester·HCl, siehe Exper. Teil], bildeten, deren Trennung nach Überführung in ein Pikratgemisch gelang. **6g**-Pikrat erwies sich als identisch mit **G**-Pikrat. 1-Hexyl- und 1-Benzylpyrimidinon **6c** bzw. **e** wurden analog aus Hexyl- bzw. Benzylaminopropionsäureethylester **14c**, **e** aufgebaut; sie sind identisch mit den aus *AME* und Hexyl- bzw. Benzylguanidin dargestellten Reaktionsprodukten **C** und **E**.

Monosubstituierte Guanidine **2c**, **e**, **g** reagieren also unabhängig von sterischen und elektronischen Einflüssen des Substituenten (Phenyl mit *-M*-Effekt, Hexyl mit *+I*-Effekt) mit *AME* jeweils unter Anlagerung des substituierten (sekundären) Amidstickstoffes an das vinyloge β -Kohlenstoffatom des *AME* und Kondensation einer primären Amidgruppe mit der Esterfunktion. Es ist daher anzunehmen, daß auch die aus *AME* und den substituierten Guanidinen **2b**, **d**, **f** und **h** hergestellten Kondensate **B**, **D**, **F** und **H** als 1-substituierte 2-Amino-4,5-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinone **6b**, **d**, **f** und **h** vorliegen.

Die bisher durchgeführten Untersuchungen über den Verlauf der Reaktionen von monosubstituierten Guanidinen mit ungesättigten Ketonen (siehe Einleitung und^{2,3}) bzw. *AME* geben ein überraschend einfaches Bild und sprechen dafür, daß der Reaktionsverlauf in erster Linie durch die Substituenten am vinylogenen Kohlenstoff bestimmt wird: Befinden sich nur Wasserstoffatome am vinylogenen

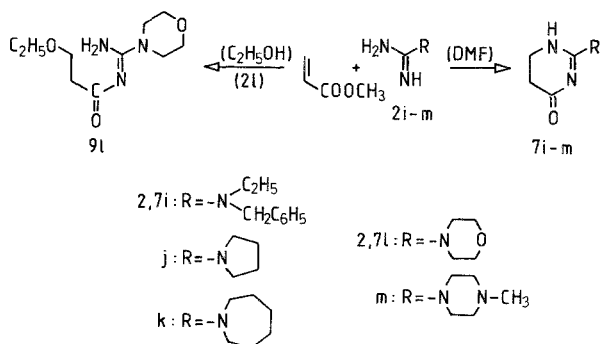


Kohlenstoff der ungesättigten Carbonylverbindung, so addieren sich an diesen bevorzugt die substituierten Amidstickstoffe des Guanidins, beim Ringschluß bilden sich 1-substituierte Aminopyrimidine wie **6b–h**. Große Substituenten am vinylogenen Kohlenstoffatom der ungesättigten Carbonylverbindung hingegen behindern die Anlagerung der sekundären bzw. begünstigen die Addition der primären Amidstickstoffe. Da Analoges für die Reaktion der Amidgruppen mit den Carbonylgruppen gilt, bilden sich N²-substituierte Pyrimidinamine des Typs **3** bzw. **4**^{2,3}.

Reaktionen von *AME* mit *N,N*-disubstituierten Guanidinen

In einer weiteren Versuchsserie wurde *AME* mit den *N,N*-disubstituierten Guanidinen **2i–m** umgesetzt.

Die Reaktion von Morpholin-4-carboxamidin (**2i**) mit *AME* in Ethanol bei 20° gab ein Gemisch aus 2-Morpholino-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**7i**) und *N*-(3-Ethoxypropionyl)-morpholincarboxamidin (**9i**), aus dem nur **9i** in mäßiger Ausbeute isoliert werden konnte. Im Gegensatz dazu bilden sich bei Einwirkung der Guanidine **2i** bzw. **2i–k** auf *AME* in *DMF* als Lösungsmittel in einheitlicher Reaktion und mit guten Ausbeuten das 2-Morpholinopyrimidinon **7i** bzw. 2-(*N*-Ethyl-*N*-benzylamino)pyrimidinon **7i** und die 2-Azacycloalkylpyrimidinone **7j, k**.



Bei der Umsetzung von 4-Methylpiperazin-1-carboxamidin **2m** mit *AME* entsteht ein Basengemisch. Die Behandlung desselben mit Salz- und Pikrinsäure gab eine Fällung, die lt. NMR-Spektrum als Hauptbestandteil 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-pyrimidinon-dipikrat **7m-2 Pi** enthält.

Über den Verlauf der Reaktionen von substituierten Guanidinen mit Acrylnitril wird in Kürze berichtet.

Experimenteller Teil*

Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme (DC) erfolgte auf Fertigplatten Polygram SIL G/UV 254 der Fa. Machery-Nagel & Co. unter Verwendung von folgenden Fließmittelgemischen (FM): FM I: Ethanol-Wasser-Eisessig (90 : 10 : 10); FM II: Benzol-Methanol-Eisessig (40 : 60 : 5); FM III: Chloroform-Methanol-Eisessig (90 : 40 : 5); FM IV: Benzol-Methanol (80 : 20); FM V: Benzol-Methanol (30 : 20). Die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandlung mit Cl_2 im UV-Licht bei 254 und 366 nm betrachtet. Die IR-Spektren (alle in KBr) wurden mit einem Perkin-Elmer 225 aufgenommen. Zur Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren diente ein Perkin-Elmer R 32 (90 MHz), die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm, bezogen auf Natrium-trimethylsilylpropionat- d_4 als inneren Standard angegeben; als Lösungsmittel wurde bei allen Spektren *DMSO- d_6* verwendet.

Abkürzungen: *AME* = Acrylsäuremethylester.

Mikroanalysen: Dr. G. Glawitsch, Chemie Linz AG.

Ad 1., 4., 6., 14. Allgemeine Arbeitsvorschrift I (AV I) zur Umsetzung von AME mit substituierten Guanidinen 2 zu Aminopyridinonen 6b, 6e, 6g und zum 3-Ethoxy-N-[morpholino(amino)methylen]propionamid (91) in absol. EtOH

2,3 g (0,1 mol) Na werden in einem Kolben mit Natronkalkrohr mit 80 ml absol. EtOH zu einer Natriumethylatlösung umgesetzt. Man gibt 0,1 mol des jeweiligen substituierten Guanidinhydrochlorids **2** zu und rührt bei 20°, wobei NaCl ausfällt. Nach 0,5 h wird das NaCl abzentrifugiert, die überstehende Lösung in einen Kolben mit Natronkalkrohr gebracht und mit 8,6 g (0,1 mol) *AME* unter Rühren versetzt. Bei der Zugabe des Esters verfärbt und erwärmt sich die Reaktionslösung. Innerhalb der angegebenen Reaktionszeit *Z*, jeweils bei 20°, fällt ein farbloser Niederschlag des Aminopyrimidinons aus, der durch Umkristallisieren aus dem angegebenen Alkohol gereinigt wird.

Ad 2., 3., 5. – 7., 9. – 12. Allgemeine Arbeitsvorschrift II (AV II) zur Umsetzung von AME mit substituierten Guanidinen 2 zu Aminopyrimidinonen 6c, d, f, g und h bzw. 7i–1 in absol. DMF

Man stellt analog wie in AV I eine Lösung von 0,1 mol freiem substituierten Guanidin **2** in 80 ml Ethanol her und engt am Rotavapor zur Trockene ein. Das erhaltene Guanidin **2** wird in 50 ml getrocknetem *DMF* aufgelöst und mit 8,6 g (0,1 mol) *AME* versetzt, wobei Verfärbung und Erwärmung der Lösung eintritt.

* Für die sorgfältige Durchführung eines Teiles der Experimente sind die Autoren Frau Mag. Andrea Windisch¹³ verpflichtet.

Man läßt während der angegebenen Zeit (Z) bei 20° oder 1 h bei 100° unter Rückfluß reagieren und erhält (bei Reaktion bei 100° nach dem Abkühlen) farblose Niederschläge von Pyrimidinonen **6** bzw. **7**, die aus dem angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

*Ad 1., 3., 4., 6., 8., 10. Allgemeine Arbeitsvorschrift III (AV III) zur Darstellung der Pikrate der Aminopyrimidinone **6b**, **d**, **e**, **g** und **7g**, **j***

0,0019 mol der Pyrimidinone **6** bzw. **7** werden in 10 ml absol. Ethanol gelöst und erwärmt. Zu dieser Lösung gießt man eine ebenfalls warme Lösung von 0,44 g (0,0019 mol) Pikrinsäure in 10 ml absol. Ethanol. Man läßt unter Rühren abkühlen, saugt das erhaltene Pikrat ab und kristallisiert aus Ethanol um.

1. 2-Amino-1-methyl-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**6b**)

a) **6b**-Base: Ansatz mit 10,95 g (0,1 mol) Methylguanidinhydrochlorid (**2b**·HCl) nach AV I. Z = 2 h. Im Rohprodukt ist lt. DC-Vergleichen 1-(3-Ethoxypropionyl)-3-methyl-guanidin (**9b**) enthalten. Umkristallisieren aus Ethanol gibt 3,3 g **6b**, farblose Kristalle vom Schmp. 275°. Die Base sublimiert ab ca. 180°, wobei Quader gebildet werden, die bei 275° schmelzen (Schmp.⁷ 255–257°, Schmp. von **6b**·HCl⁹ 228°). DC (FM II): *hRf* = 27.

$C_5H_9N_3O$ (127,15). Ber. C 47,23 H 7,14 N 33,05.

Gef. C 47,10 H 7,40 N 32,40.

IR: 3460/3430 (NH₂, s/s), 1660 m, 1620 s, 1570 w, 1475/1455 s/s, 1380 s, 1340 s, 1175 s, 1110 s.

NMR: C⁵H₂–C⁶H₂ 2,33^t und 3,37^t (*J* = 8 Hz); CH₃-1 3,0^s; 2NH 6,0^b (?).

MS: 42 (78), 43 (100), 56 (25), 57 (28), 71 (18), 72 (16), 84 (13), 98 (19), 99 (36), 126 (38), 127 (*M*⁺, 99).

b) **6b**-Pikrat: Ansatz mit 0,24 g (0,0019 mol) **6b** nach AV III. **6b**-Pikrat kristallisiert in rechteckigen, gelben Plättchen vom Schmp. 225°.

$C_5H_9N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (356,25). Ber. C 37,09 H 3,40 N 23,59.

Gef. C 37,18 H 3,01 N 23,73.

IR: 3310 m, 3160 m, 1730 s, 1680 s, 1560 s.

NMR: C⁵H₂–C⁶H₂ 2,71^t und 3,68^t (*J* = 8 Hz); CH₃ 3,11^s; 2ArH (Pikrinsäure 8,63^s; 3NH 8,20–9,20 ppm).

2. 2-Amino-1-(n-hexyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**6c**)

a) **6c** aus AME und Hexylguanidin: Ansatz mit 17,97 g (0,1 mol) *n*-Hexylguanidinhydrochlorid (**2c**·HCl) nach AV II bei 20°. Z = 20 min (**6c** beginnt schon nach 1 min auszufallen). Das abfiltrierte **6c** wird mit DMF gewaschen und aus 2-Propanol umkristallisiert. Farblose Plättchen vom Schmp. 233°. Ausb. 9,8 g. DC (FM I): *hRf* = 30.

$C_{10}H_{19}N_3O$ (197,28). Ber. C 60,88 H 9,71 N 21,30.

Gef. C 60,60 H 9,87 N 21,42.

IR: 1670 m, 1610 s, 1560 s, 1480 s, 1380 s, 1338 s, 1160 s, 1123/1113 m/m.

NMR: CH₃–(CH₂)₃–CH₂–CH₂ (Hexylrest) 0,92^t (3 H, *J* = 8 Hz) bzw. 1,33^b (6 H) bzw. 1,55–1,75 (2 H) bzw. 3,28^t (2 H, *J* = 7 Hz); C⁵H₂ und C⁶H₂ 2,28^t und 3,36^t.

MS: 42 (94), 43 (66), 55 (47), 56 (55), 84 (57), 98 (51), 112 (70), 113 (100), 126 (37), 127 (96), 140 (45), 154 (31), 168 (14), 197 (*M*⁺, 16).

Ein Versuch zur Herstellung von **6c**-Pikrat aus **6c** nach AV III hatte keinen Erfolg.

b) **6c** aus dem Hexylaminopropionsäureethylester

α) *Hexylaminopropionsäureethylester 14c und 14c·HCl*: Man löst 55,65 g Hexylamin (0,55 mol) in 70 ml Ethanol und tropft unter Rühren und Kühlung (0–30°) 52,56 g Acrylsäureethylester (0,53 mol) zu. Nach 24 h Stehen bei 20° werden das Ethanol und die Ausgangssubstanzen abdestilliert, wobei **14c**-Base (Ausb. 95 g, $n_D^{20} = 1,4345$) zurückbleibt. Zur Überführung in **14c**·HCl versetzt man **14c** unter Kühlung mit 0,55 mol 3 *n* ethanolischer HCl. **14c**·HCl fällt nach Einengen langsam aus und wird abgesaugt. Farblose, wachstartig-schuppige Kristalle vom Schmp. 110°, Ausb. 80 g. DC (FM IV): $hRf = 21$.

$C_{11}H_{22}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$. Ber. C 53,75 H 9,84 Cl 14,42 N 5,70.

Gef. C 53,87 H 9,90 Cl 14,53 N 5,74.

IR: 1 740 s, 1 465 m, 1 195 s, 1 030 s.

NMR: $CH_3-(CH_2)_3-CH_2-CH_2$ (Hexylrest) 0,89^t (3 H, $J = 7$ Hz) bzw. 1,30^b (6 H) bzw. 1,69^b (2 H) bzw. 2,98^t (2 H, $J = 7$ Hz); CH_3-CH_2 (Ethoxyrest) 1,22^t und 4,15^q ($J = 8$ Hz); $C^2H_2-C^3H_2-N$ (Propionsäure) 2,82^t und 3,16^t ($J = 8$ Hz); NH_2 7,8–9,3 ppm.

β) **6c**-Base aus **14c**: 50,33 g **14c**·HCl (0,213 mol) und 10,5 g Cyanamid (0,25 mol) werden in 150 ml Ethanol gelöst und 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein gelbes Öl zurück. Dieses wird mit 2 *n* wäßr. NaOH neutralisiert ($pH \sim 9$) und mit Cyclohexan ausgeschüttelt, wobei das Pyrimidinon **6c** ausfällt. Umkristallisieren des Rohproduktes aus DMF gibt 15 g **6c**, farblose Nadeln vom Schmp. 232°, identisch mit dem unter 2 a) beschriebenen **6c**.

3. 2-Amino-1-cyclohexyl-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**6d**) und **6d**-Pikrat

a) **6d**-Base (Darstellung aus AME und Cyclohexylguanidin bei 20°): Ansatz mit 17,77 g (0,1 mol) Cyclohexylguanidinhydrochlorid (**2d**·HCl) nach AV II bei 20°. Z = 10 h.

Umkristallisieren aus 2-Propanol gibt 6,8 g **6d**, farblose Prismen vom Schmp. 228°. DC (FM II): $hRf = 49$.

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,27). Ber. C 61,51 H 8,78 N 21,52.

Gef. C 61,34 H 8,75 N 21,40.

IR: 3 240 m, 1 650/1 630 s/s, 1 610 m, 1 560 m, 1 495/1 480 s/s, 1 455 s, 1 295 s, 1 230 s, 1 080 s, 1 015 s, 750 s.

NMR: 5 CH_2 und CH (Pos. 3–5 bzw. 2 und 6 bzw. Pos. 1 des Cyclohexylrestes) 0,90–1,50 (6 H) bzw. 1,50–2,00 (4 H) bzw. 3,59^m (1 H); $C^3H_2-C^6H_2$ 2,22^t und 3,29^t ($J = 8$ Hz); NH_2 6,70–7,70 ppm.

MS: 43 (10), 55 (14), 60 (17), 72 (13), 84 (10), 98 (20), 112 (15), 113 (20), 114 (100), 138 (6), 152 (18), 166 (5), 194 (4), 195 (M^+ , 21).

b) **6d** (Darstellung aus AME und **2d** bei 100°): Ansatz wie unter 3 a) nach AV II bei 100°. Z = 1 h. Ausb. 8,1 g **6d** vom Schmp. 228°, identisch mit dem unter 3 a) beschriebenen Produkt.

c) **6d**-Pikrat: Ansatz mit 0,37 g (0,0019 mol) **6d** nach AV III. **6d**-Pikrat kristallisiert in gelben Quadern, Schmp. 230°.

$C_{10}H_{17}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (424,38). Ber. C 45,28 H 4,75 N 19,80.

Gef. C 45,08 H 4,52 N 19,91.

IR: 3 280/3 240 s/s, 3 155 m, 3 100 m, 1 723 s, 1 680 s, 1 600 s, 1 570 s, 1 540 s, 1 360 s, 1 268 s, 710 s.

NMR: Cyclohexylrest 1,00–1,50 (6 H), 1,50–2,10 (4 H), 3,60^m (1 H, verdeckt); C⁵H₂–C⁶H₂ 2,70^t und 3,58^t ($J = 8$ Hz); 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,63^s; NH₂, NH 8,00–10,00 ppm.

4. 2-Amino-1-benzyl-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**6e**) und **6e**-Pikrat

a) **6e**-Base aus AME und Benzylguanidin: Ansatz mit 18,55 g (0,1 mol) Benzylguanidin-hydrochlorid (**2e**·HCl) nach AV I. Z = 1 h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus Ethanol gibt 8 g **6e** in Form von farblosen Quadern, die ab 250° unter Bildung rechteckiger Plättchen sublimieren und bei 287° schmelzen. DC (FM I): $hR_f = 44$.

C₁₁H₁₃N₃O (203,24). Ber. C 65,01 H 6,45 N 20,67.

Gef. C 64,93 H 6,44 N 20,49.

IR: 3 350/3 330 m/s, 1 660 m, 1 620 s, 1 550 s, 1 490 w, 1 470 s, 1 450 s, 1 370 s, 1 145 s, 710/690 m/s.

NMR: C⁵H₂–C⁶H₂ 2,32^t und 3,34^t ($J = 8$ Hz); CH₂–C₆H₅ 4,65^s bzw. 7,40^s; NH₂ 6,40–7,70 ppm.

MS: 43 (19), 65 (27), 77 (13), 91 (68), 104 (32), 106 (44), 112 (12), 146 (81), 174 (15), 175 (13), 202 (55), 203 (M^+ , 100).

b) **6e** aus Benzylaminopropionsäureethylester **14e**: 40 g (0,164 mol) **14e**·HCl (Darstellung von **14e** nach¹², von **14e**·HCl analog 2 b, α), 6,89 g Cyanamid (0,164 mol) und 150 ml Ethanol werden 48 h unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt eine harzige Masse zurück. Man bringt den Rückstand durch Behandlung mit 1 *n* ethanolisch-wäßriger Natronlauge auf $pH = 8$, wobei **6e** ausfällt; Digerieren und Waschen mit Aceton/MeOH gibt 21 g **6e**, feine, farblose Nadeln vom Schmp. 261°, identisch lt. DC, NMR und IR mit der unter 4 a) beschriebenen Base **6e**.

c) **6e**-Pikrat: Ansatz mit 0,39 g (0,0019 mol) **6e** nach AV III. **6e**-Pikrat kristallisiert in gelben Nadelchen, Schmp. 141°.

C₁₁H₁₃N₃O·C₆H₃N₃O₇ (432,35). Ber. C 47,23 H 3,73 N 19,44.

Gef. C 46,81 H 3,63 N 19,43.

IR: 3 380 m, 3 340 w, 3 160–3 070 s, 1 760 m, 1 725 m, 1 690/1 670 s/s, 1 610 s, 1 585 s, 1 570–1 555 s, 1 365 s, 1 163 s, 1 080 s.

NMR: C⁵H₂–C⁶H₂ 2,48^t und 3,43^t ($J = 8$ Hz); CH₂–C₆H₅ 4,68^s bzw. 7,39^s; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,63^s; NH₂, NH 7,70–8,40 ppm.

5. 2-Amino-1-(2-phenylethyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (**6f**)

Ansatz mit 19,97 g (0,1 mol) 2-Phenylethylguanidin-hydrochlorid (**2f**·HCl) nach AV II bei 20°. Z = 1 h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus 2-Propanol gibt 8 g **6f**, farblose Nadeln vom Schmp. 255°.

DC (FM I): $hR_f = 39$.

C₁₂H₁₅N₃O (217,27). Ber. C 66,34 H 6,96 N 19,34.

Gef. C 65,67 H 6,61 N 19,47.

IR: 3 250–3 100 m, 1 685 m, 1 610 s, 1 550 m, 1 490–1 480 s, 1 380 s, 1 135 s, 695 s.

NMR: C⁵H₂–C⁶H₂ 2,21^t und 3,29^t ($J = 8$ Hz); CH₂–CH₂–C₆H₅ 3,63^t bzw. 2,89^t ($J = 8$ Hz) und 7,35^s; NH₂ 6,60–8,30 ppm.

MS: 42 (59), 65 (6), 77 (8), 84 (88), 91 (12), 104 (100), 105 (14), 112 (24), 113 (34), 126 (22), 188 (4), 216 (4), 217 (M^+ , 27).

6. *2-Amino-1-phenyl-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon* (**6g**), **6g**·HJ und **6g**-Pikrat

a) **6g**-Base aus AME und Phenylguanidin (Lösungsmittel EtOH): Ansatz mit 17,17 g (0,1 mol) Phenylguanidin-hydrochlorid (**2g**·HCl) nach AV I. Z = 3 h. Im Rohprodukt ist lt. DC-Vergleichen 1-(3-Ethoxypropionyl)-3-phenylguanidin (**9g**) enthalten.

Umkristallisieren aus 2-Propanol gibt 7 g **6g**, farblose Prismen vom Schmp. 226°. DC (FMI): $hR_f = 41$.

$C_{10}H_{11}N_3O$ (189,22). Ber. C 63,48 H 5,86 N 22,21.

Gef. C 63,51 H 5,76 N 22,30.

IR: 3 480 m, 3 350 w, 1 650/1 630 s/s, 1 595 w, 1 510/1 480 s/s, 1 370/1 360 m/m, 1 280 m, 770 s, 700 s.

NMR: $C^5H_2-C^6H_2$ 2,50^t und 3,71^t ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,50^s; NH_2 6,00 – 7,20 ppm.

MS: 31 (100), 33 (41), 43 (10), 62 (5), 77 (6), 104 (5), 105 (5), 134 (9), 146 (2), 160 (2), 188 (18), 189 (M^+ , 4).

b) **6g**-Base aus AME und **2g** in DMF als Lösungsmittel: Ansatz mit 17,17 g (0,1 mol) **2g**·HCl nach AV II bei 20°. Z = 2 h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus 2-Propanol gibt 12,5 g **6g** vom Schmp. 226°, lt. IR- und NMR-Spektrum identisch mit der unter 5 a) beschriebenen Base **6g**.

c) **6g**-Hydrojodid: 1 g **6g** (0,0053 mol) wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 1,3 g (0,0058 mol) 57% wäbr. HI, verdünnt mit 10 ml Ethanol, unter Rühren versetzt. **6g**·HI fällt sofort aus. Man saugt ab und kristallisiert aus EtOH um, wobei 0,8 g **6g**·HI in Form farbloser Würfeln vom Schmp. 241° ausfallen.

$C_{10}H_{11}N_3O \cdot HJ$ (317,13). Ber. C 37,87 H 3,81 J 40,02 N 13,25.

Gef. C 37,65 H 3,79 J 40,38 N 13,11.

IR: 3 365 s, 3 275 m, 3 235 m, 3 155/3 130 s/s, 1 720 s, 1 660 s, 1 605 s, 1 590 m, 1 540 s, 1 485 s, 1 367 s, 1 222 s, 770 s, 690 s.

d) **6g**-Pikrat: Ansatz mit 0,36 g (0,0019 mol) **6g** nach AV III. Man erhält 0,2 g gelbes **6g**-Pikrat vom Schmp. 224°.

$C_{10}H_{11}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (418,42). Ber. C 45,94 H 3,37 N 20,08.

Gef. C 46,00 H 3,43 N 20,06.

IR: 3 360 s, 3 140 s, 1 735 s, 1 670 s, 1 610 s, 1 590 m, 1 560 s, 1 265 s, 1 160 s, 1 075 s, 775 s, 695 s.

NMR: $C^5H_2-C^6H_2$ 2,90^t und 3,94^t ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,54^s; NH_2 , NH 7,0 – 8,0; 2 ArH (Pikrinsäure) 8,61^s ppm.

e) **6g**-Pikrat aus dem Phenylaminopropionsäureethylester **14g**: 14,99 g (0,065 mol) **14g**·HCl (Darstellung von **14g** nach¹², von **14g**·HCl analog 2 b, α), 2,73 g Cyanamid (0,065 mol) und 100 ml Butanol werden 3 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Ether durchgerieben, wobei eine harzige Masse ungelöst bleibt. Man löst das Harz in 50 ml Ethanol, versetzt mit einer Lösung von 13,75 g (0,06 mol) Pikrinsäure in 100 ml Ethanol und erwärmt 0,5 h auf 50°. Beim Abkühlen fällt ein Gemisch aus **6g**-Pikrat und **P**-Pikrat (siehe unten) aus. Digerieren des Pikratgemisches mit heißem Ethanol gibt 2 g reines **6g**-Pikrat, lt.

IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem unter 6 d) beschriebenen Pikrat. Aus dem Filtrat wurden 4 g **P-Pikrat** [laut NMR 3-(1-Phenylguanidino)-propionsäurebutylester-pikrat mit Verunreinigungen] isoliert.

7. *2-Amino-1-(1-naphthyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinonhydrochlorid*
(**6h**·HCl)

Ansatz mit 22,17 g (0,1 mol) 1-Naphthylguanidin-hydrochlorid (**2h**·HCl) nach AV II bei 20°. Z = 2 h. Umkristallisieren des Niederschlages aus Wasser gibt ein Produktgemisch aus **6h** und (lt. NMR) 3-(1-Naphthylguanidino)-propionsäure. Dieses wird in heißem Ethanol gelöst und mit überschüssiger ethanolischer Salzsäure versetzt, wobei **6h**·HCl ausfällt. Umkristallisieren des rohen Hydrochlorids aus Ethanol gibt 11 g **6h**·HCl, farblose Stäbchen vom Schmp. 255°. DC (FM I): *hRf* = 38.

$C_{14}H_{13}N_3O \cdot HCl$ (275,74). Ber. C 60,98 H 5,12 Cl 12,86 N 15,24.
Gef. C 60,92 H 5,02 Cl 12,50 N 15,39.

IR: 3 440 w, 3 280–3 240 w, 1 730/1 720 s/s, 1 660 s, 1 615 m, 1 590 w, 1 560/1 550 m/m, 1 505 w, 805 s, 775 s.

NMR: C^5H_2 – C^6H_2 3,05^b und 4,10^b; 4 H bzw. 3 H (Naphthylrest) 7,60–8,00 und 8,00–8,30; NH_2 , NH 8,30–9,90 ppm.

MS: 36 (28), 38 (8), 115 (10), 127 (28), 143 (16), 154 (35), 168 (17), 169 (11), 183 (17), 184 (30), 210 (10), 211 (11), 238 (100), 239 (M^+ , 66).

8. *2-(Phenylamino)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon* (**7g**) und **7g-Pikrat**

a) **7g-Base** aus *S*-Methylisothioharnstoff und Acrylsäureethylester (mit **10** als Zwischenprodukt)

α) *2-Methylthio-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon* (**10**) (die Synthese erfolgte in Analogie zur Synthese von **11**, siehe¹⁰): 30 g *S*-Methylisothioharnstoffsulfat (97%, 0,105 mol) werden in 100 ml Wasser gelöst und mit 25,75 g $BaCl_2 \cdot 2 H_2O$ (0,105 mol), gelöst in 200 ml Wasser, in das entsprechende Hydrochlorid übergeführt. Nach Abzentrifugieren des $BaSO_4$ -Niederschlags und Eindampfen erhält man 26,04 g *S*-Methylisothioharnstoff-hydrochlorid (0,206 mol). Dieses wird in eine aus Natrium (0,206 mol) und 150 ml absol. EtOH bereitete Natriumethylatlösung eingerührt und das ausgefallene NaCl abgesaugt. Die erhaltene ethanolische Lösung von *S*-Methylisothioharnstoff wird mit 61,68 g Acrylsäureethylester (0,618 mol) versetzt und 6 Tage bei 20° gerührt. Abdampfen des Lösungsmittels, Anreiben des Rückstandes mit absol. Ether, Abfiltrieren und Waschen des Niederschlages mit trockenem Essigester gibt 9,5 g **10**, farblose Kristalle vom Schmp. 124°. DC (FM V): *hRf* = 40.

IR: 3 180 m, 3 120/3 100 m, m, 1 725 m, 1 660 m, 1 630 s, 1 370 s, 1 140 s, 630 s.

NMR: CH_3 –S 2,47^s; C^5H_2 und C^6H_2 2,47^t und 3,61^t ppm ($J = 8$ Hz).

β) **7g-Base**: 2 g **10** (0,0139 mol) und 1,4 g Anilin (0,015 mol) werden in 10 ml Butanol gelöst. Man rührt 12 h bei 50°, saugt den gebildeten Niederschlag von **7g** ab und wäscht mit absol. Ethanol. Aus dem Filtrat fällt nach weiterem Rühren bei 50° weiteres **7g** aus. Gesamtausbeute 1,81 g **7g** vom Schmp. 277° (Lit.¹⁰: 278°).

IR: 3 420 w, 3 280 w, 3 200 m, 3 140 m, 1 640 s, 1 615 w, 1 590/80 s/s, 1 485 s, 1 435 s, 1 380 s, 1 320 s, 1 280 s, 1 230 s, 1 190 s, 765 s, 690 s.

NMR: C^5H_2 und C^6H_2 2,74^t und 3,58^t ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,40^s und 7,45^s; 2 NH 8,7–11,00 ppm.

MS: 43 (75), 44 (100), 57 (93), 69 (61), 71 (42), 77 (24), 91 (28), 97 (39), 111 (21), 118 (50), 134 (35), 146 (15), 149 (64), 160 (23), 188 (57), 189 (M^+ , 71).

b) **7 g-Pikrat**: Ansatz mit 0,36 g (0,0019 mol) **7 g** nach AV III. Man erhält 0,2 g **7 g-Pikrat**, gelbe Nadeln vom Schmp. 232°.

$C_{10}H_{11}N_3O \cdot C_6H_5N_3O_7$ (418,32). Ber. C 45,94 H 3,37 N 20,08.

Gef. C 45,83 H 3,27 N 19,92.

IR: 3 430 w, 3 300 m, 3 210–3 190 w, 1 725 m, 1 675 s, 1 605 s, 1 565 s, 1 540 s, 1 500 m, 1 360 s, 1 315 s, 1 270 s, 1 180 m.

NMR: C^5H_2 und C^6H_2 2,70^t und 3,52^t ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,38^s und 7,42^s; 3 NH 7,20–7,80; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,62^s ppm.

c) **7 g-Base und 7 g-Pikrat (über Thioxopyrimidinon 12, 2-Methylthiodihydro-pyrimidinon-hydrojodid 10·HI und 7 g·HI**; zur Darstellung von **12** aus *AME* vergleiche¹⁰⁾: 25 g Acrylsäureethylester (0,25 mol) und 19 g Thioharnstoff (0,25 mol) werden in einer aus 11,5 g Natrium (0,5 mol) und 250 ml Ethanol bereiteten Natriumethylatlösung gelöst und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert das erkaltete Reaktionsgemisch mit ethanolischer Salzsäure, saugt den gebildeten Niederschlag (**12** und NaCl) ab und wäscht ihn zuerst mit Ethanol und dann mit wenig Wasser, wobei sich auch ein Teil von **12** löst. Ausb. 12 g **12** (Die Strukturformel ist durch das NMR- und Massenspektrum gesichert.).

5 g des erhaltenen Thioxopyrimidinons **12** (0,038 mol) werden mit 16,18 g Methyljodid (0,114 mol) in 50 ml Chloroform 60 h bei 20° gerührt. Der gebildete hellgelbe Niederschlag des Methylthiopyrimidinon-hydrojodids **10·HI** wird abgesaugt, mit Essigester gewaschen und getrocknet (Ausbeute 3 g, die Strukturformel **10·HI** ist durch NMR- und Massenspektrum gesichert).

3 g **10·HI** (0,011 mol) und 1,13 g Anilin (0,011 mol) werden in 50 ml Butanol gelöst. Man erwärmt das Reaktionsgemisch 12 h auf 50°, kühlt und saugt das ausgefallene Anilinopyrimidinon-hydrojodid **7 g·HI** ab (Ausbeute 0,75 g, die Strukturformel ist durch das NMR-Spektrum gesichert).

0,5 g **7 g·HI** (0,00158 mol) werden in 5 ml 2 *n* wäßr. Natronlauge eingerührt. Das ausgefallene Phenylaminopyrimidinon **7 g** wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die so dargestellte Base **7 g** (Ausbeute 0,2 g) ist laut Schmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem unter 8 a) beschriebenen Produkt **7 g**.

0,2 g **7 g·HI** (0,00063 mol) werden analog AV III in **7 g-Pikrat** übergeführt. Das dargestellte **7 g-Pikrat** ist identisch mit dem unter 8 b) beschriebenen **7 g-Pikrat**.

9. 2-(*N*-Ethyl-*N*-benzylamino)-5,6-dihydro-4(1*H*)-pyrimidinon (**7 i**)

Ansatz mit 21,38 g (0,1 mol) *N*-Ethyl-*N*-benzylguanidinhydrochlorid (**2 i·HCl**) nach AV II bei 100°. $Z = 1$ h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus Toluol gibt 11,1 g **7 i**, farblose Kristalle vom Schmp. 149°. DC (FM III): $hR_f = 40$.

$C_{13}H_{17}N_3O$ (231,30). Ber. C 67,51 H 7,41 N 18,17.

Gef. C 67,22 H 7,39 N 18,36.

IR: 3 380 s, 1 625 s, 1 565–1 585 s, 1 490–1 505 s, 1 370 s, 1 305 s, 1 205 s, 730/725 s/s.

NMR: CH_3-CH_2 1,08^t und 3,37^a ($J = 8$ Hz); $C^5H_2-C^6H_2$ 2,26^t und 3,40^t ($J = 8$ Hz); $CH_2-C_6H_5$ 4,73^s und 7,35^s; NH 7,75–8,15 ppm.

MS: 44 (13), 55 (16), 65 (17), 77 (5), 86 (11), 91 (62), 106 (42), 134 (12), 140 (39), 202 (100), 203 (15), 231 (M^+ , 41).

10. 2-(1-Pyrrolidinyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (7j) und 7j-Pikrat

a) 7j-Base: Ansatz mit 14,97 g (0,1 mol) Pyrrolidincarboxamidin-hydrochlorid (2j · HCl) nach AV II bei 100°. Z = 1 h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus 2-Propanol/Dioxan gibt 6,9 g 7j, farblose Kristalle vom Schmp. 219°. DC (FM III): $hRf = 26$.

$C_8H_{13}N_3O \cdot 0,4 H_2O$. Ber. C 55,09 H 7,98 N 24,09.

Gef. C 55,07 H 7,79 N 24,07.

IR: 3 405 w, 3 200 m, 3 100 m, 1 610 s, 1 570 s, 1 500 s, 1 440 – 1 450 s, 1 295 s, 1 190 s.

NMR: $C^3H_2 - C^4H_2$ bzw. C^2H_2 und C^5H_2 (Pyrrolidinring) 1,87^m bzw. 3,35^t ($J = 7$ Hz); $C^5H_2 - C^6H_2$ (Pyrimidinring) 2,21^t und 3,41^t ($J = 8$ Hz); NH 6,70 – 7,30 ppm.

MS: 42 (15), 43 (16), 55 (42), 69 (10), 70 (100), 97 (14), 111 (16), 124 (11), 138 (30), 139 (91), 166 (7), 167 (M^+ , 45).

b) 7j-Pikrat: Ansatz mit 0,32 g (0,0019 mol) 7j nach AV III. Gelbe Quader vom Schmp. 210°.

$C_8H_{13}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (396,32). Ber. C 42,43 H 4,07 N 21,21.

Gef. C 42,30 H 3,70 N 21,55.

IR: 3 250 m, 3 100 m, 1 742 s, 1 678 s, 1 630/1 610 m/s, 1 665/1 550 s/s, 1 310 s, 1 160 s, 790 s, 740 s, 700 s.

NMR: $C^3H_2 - C^4H_2$ bzw. C^2H_2 und C^5H_2 (Pyrrolidinring) 1,80 – 2,10 bzw. 3,47^t ($J = 8$ Hz); $C^5H_2 - C^6H_2$ (Pyrimidinring) 2,62^t und 3,56^t ($J = 8$ Hz); 2 ArH (Pikrinsäure) 8,63^s ppm.

11. 2-(Hexahydro-1-azepinyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (7k)

Ansatz mit 17,67 g (0,1 mol) Hexahydro-1-azepincarboxamidin-hydrochlorid (2k · HCl) nach AV II bei 20°. Z = 1 h. Umkristallisieren des Rohproduktes aus Benzol/2-Propanol gibt 12 g 7k, farblose Quader vom Schmp. 190°. DC (FM II): $hRf = 27$.

$C_{10}H_{17}N_3O$ (195,27). Ber. C 61,51 H 8,78 N 21,52.

Gef. C 61,48 H 8,70 N 21,52.

IR: 3 420 w, 3 200 m, 3 090 m, 1 610 s, 1 560 s, 1 500 s, 1 460 – 1 445 s, 1 330 – 1 300 s, 1 200/1 190 s/s.

NMR: $(CH_2)_4$ bzw. $2CH_2$ (Pos. 3–6 bzw. 2 und 7 des Azepinringes) 1,40 – 1,90 bzw. 3,54^t ($J = 6$ Hz); $C^5H_2 - C^6H_2$ (Pyrimidinring) 2,20^t und 3,35^t ($J = 8$ Hz); NH 7,70^b ppm.

MS: 41 (31), 42 (27), 43 (20), 55 (54), 56 (26), 70 (23), 98 (64), 113 (31), 126 (67), 141 (35), 152 (100), 153 (38), 166 (27), 194 (11), 195 (M^+ , 75).

12. 2-Morpholino-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon (7l)

Ansatz mit 16,56 g (0,1 mol) Morpholin-4-carboxamidinhydrochlorid (2l · HCl) nach AV II bei 20°. Z = 2 h. Umkristallisieren aus 2-Propanol gibt 9,1 g 7l, farblose Quader vom Schmp. 233°. DC (FM III): $hRf = 36$.

$C_8H_{13}N_3O_2$ (183,21). Ber. C 52,45 H 7,15 N 22,94.

Gef. C 52,11 H 7,30 N 22,89.

IR: 3 190/3 170 m/m, 3 100 m, 1 620 s, 1 570 s, 1 490 s, 1 420 s, 1 340 s, 1 220 s, 1 110 s, 990 s, 870 s.

NMR: $C^5H_2 - C^6H_2$ (Pyrimidinring) 2,24^t und 3,36^t ($J = 8$ Hz); 4 CH_2 (Morpholinorest) 3,40–3,80; NH 7,30–8,60 ppm.

MS: 42 (49), 43 (32), 55 (70), 56 (45), 70 (34), 86 (60), 97 (7), 98 (38), 126 (100), 138 (35), 140 (32), 153 (38), 155 (15), 182 (11), 183 (M^+ , 11).

Zur Umsetzung von Morpholincarboxamidin **21** mit *AME* in Ethanol siehe unter 14.

13. *Umsetzung von AME mit 4-Methyl-1-piperazincarboxamidin; 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)-5,6-dihydro-4(1H)-pyrimidinon · 2 HX (7 m · 2 HX)*

8,17 g (0,038 mol) 4-Methyl-1-piperazincarboxamidindihydrochlorid (**2 m** · 2 HCl) werden in einem Rundkolben mit aufgesetztem Natronkalkrohr mit 5,17 g (0,076 mol) Natriumethylat in 50 ml absol. Ethanol versetzt. Man rührt 30 min, zentrifugiert das ausgefallene NaCl ab und dampft die ethanolische Lösung im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 20 ml trockenem DMF suspendiert und bis zur Auflösung erwärmt. Danach werden 3,27 g (0,038 mol) *AME* in einem zugesetzt. Man rührt 20 h, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den harzigen Rückstand in Ethanol und versetzt mit überschüssiger ethanolischer Salzsäure. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt (Verharzung der Kristalle), wieder in Ethanol gelöst, erwärmt und mit einer warmen Lösung von 8,7 g Pikrinsäure (0,038 mol) in 70 ml Ethanol versetzt. Der beim Einengen der Lösung erhaltene Niederschlag (2 g gelbe Prismen, Schmp. 245°) dürfte lt. NMR und MS ein Doppelsalz von **7 m** mit Pikrinsäure und wenig HCl (laut MS) sein. Das Salz konnte nicht umkristallisiert werden.

IR: 3 420 m, 1 735 s, 1 660 s, 1 630 s, 1 610 s, 1 560 s, 1 535 s, 1 360 s.

NMR: CH_3 2,73^s; $C^5H_2 - C^6H_2$ (Pyrimidinring) 2,55^b und 3,70^b; 4 CH_2 (Pos. 3 und 5 bzw. 2 und 6 des Piperazinylrestes) 3,15^t und 3,58^t ($J \sim 5$ Hz); ~ 3 NH 7,56^s; ~ 4 ArH [2 (?) mol Pikrinsäure] 8,63^s ppm.

MS: 36 (48), 38 (16), 42 (30), 70 (80), 83 (100), 84 (15), 126 (72), 139 (16), 196 [M^+ (**7 m**), 2]; 229 [M^+ (Pikrinsäure) 4].

14. *3-Ethoxy-N-[morpholino(amino)methylen]propionamid (91)*

Ansatz mit 16,56 g (0,1 mol) Morpholincarboxamidinhydrochlorid (**21** · HCl) nach AVI. Z = 5 h. Es fällt kein Niederschlag aus. Nach Einengen der Lösung und mehrtägigem Stehen scheidet der ölige Rückstand ein Kristallisat ab, welches neben **71** auch **91** enthält. Umkristallisieren aus viel Ethanol gibt 1 g **91**, farblose Polyeder, die ab 55° Ethanol verlieren und bei 119° schmelzen. DC (FMI): $hRf = 33$. Im Filtrat von **91** befinden sich weiteres **91** und **71**.

$C_{10}H_{19}N_3O_3 \cdot C_2H_5OH$. Ber. C 52,35 H 9,15 N 15,26.

Gef. C 51,85 H 9,26 N 15,48.

IR: 3 320 m, 3 250–3 080 m, 1 690 s, 1 590/1 565 w/s, 1 450 m, 1 400 s, 1 120/1 100 s/s, 995 s.

NMR: $CH_3 - CH_2$ 1,11^t bzw. 3,40^q (verdeckt); CO- $CH_2 - CH_2 - O$ 2,19^t bzw. 3,30–3,80 (verdeckt); 4 CH_2 (Morpholinorest) 3,30–3,80; 2 NH 8,40–9,30 ppm.

MS: 43 (100), 45 (48), 57 (67), 71 (50), 72 (64), 73 (74), 86 (38), 99 (50), 101 ($C_2H_5OCH_2CH_2CO^+$, 14), 129 (**21**⁺, 10).

15. *Hexahydro-4-oxo-2-thioxypyrimidin-1-propionsäureethylester (13)*

7,6 g Thioharnstoff (0,1 mol) und 30 g Acrylsäureethylester (0,3 mol) werden in einer aus 2,3 g Natrium (0,1 mol) und 70 ml Ethanol bereiteten Natriumethy-

latlösung gelöst. Man erhitzt 3,5 h unter Rückfluß, neutralisiert mit ethanolischer Salzsäure, saugt den gebildeten Niederschlag von **13** und Natriumchlorid ab und wäscht mit Wasser, wobei rohes **13** erhalten wird. Umkristallisieren aus Wasser gibt 15 g **13**, farblose Nadeln vom Schmp. 85°. DC (FM V): $hR_f = 60$.

$C_9H_{14}N_2O_3S$ (230,28). Ber. C 46,94 H 6,13 N 12,16 S 13,92.

Gef. C 46,60 H 6,29 N 12,20 S 13,82.

IR: 3 200 m, 3 130 w, 1 740 s, 1 535 m, 1 370 s, 1 185 s, 1 160 s.

NMR: CH_3-CH_2-O-CO 1,25^t und 4,15^a ($J = 7$ Hz); C^5H_2 und C^6H_2 2,65^t und 3,73^t ($J = 7$ Hz); C^2H_2 und C^3H_2 (Propionsäure) 2,78^t und 4,10^t ($J = 7$ Hz); NH 10,0–11,0 ppm.

Literatur

- ¹ Teil eines Vortrages anlässlich der 4. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft (Wien, 13. – 15. 11. 1983), Abstract in: *Scientia pharmac.* **51**, 332 (1983).
- ² *Wendelin W., Schermanz K., J. Heterocyclic Chem.* **21**, 65 (1984).
- ³ *Wendelin W., Schermanz K., Fuchsgruber A., Harler A., Monatsh. Chem.* **111**, 1399 (1980).
- ⁴ *Wendelin W., Schermanz K., Schweiger K., Fuchsgruber A., Monatsh. Chem.* **114**, 1371 (1983).
- ⁵ *Freeman C. G., Turner J. V., Ward A. E., Aust. J. Chem.* **31**, 179 (1978).
- ⁶ *Kwang-Yuen Zee-Cheng, Robins R. K., Cheng C. C., J. Org. Chem.* **26**, 1877 (1961).
- ⁷ *Kim Y. H., Lee N. J., Heterocycles* **20**, 1769 (1983), die Arbeit erschien nach Abschluß unserer Untersuchungen (vergleiche¹).
- ⁸ *Holm F. H., Arch. Pharm.* **242**, 612 (1904).
- ⁹ *Gassner E., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* **61**, 46 (1909).
- ¹⁰ *Yuki Yasuo, Inoe Katsuhiko, Nippon Kagaku Kaishi* **1974**, 2140; *Chem. Abstr.* **82**, 140061 (1975).
- ¹¹ *Kreling M. E., McKay A. F., Can. J. Chem.* **40**, 143 (1962).
- ¹² *Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 15. Aufl., S. 628. Berlin: VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften. 1976.
- ¹³ *Windisch A., Diplomarbeit, Universität Graz*, **1980**.