

Racemate und Enantiomere von 5,5-disubstituierten Hexahydropyrimidinen

Joachim Knabe* und Joachim Biwersi^{†)}

Fachrichtung Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, D-66123 Saarbrücken

Eingegangen am 11. Januar 1993

Die racemischen und die enantiomeren Hexahydropyrimidin-2-one **1a-1e** lassen sich mit LiAlH₄ in hohen Ausbeuten zu den racemischen und den enantiomeren Hexahydropyrimidinen **2a-2e** reduzieren. Die **2a-2e**-Enantiomere zeigen den gleichen Drehsinn wie die Ausgangsverbindungen. Die in Ethanol rechtsdrehenden Enantiomere (+)-**2a-2d** besitzen *S*-Konfiguration.

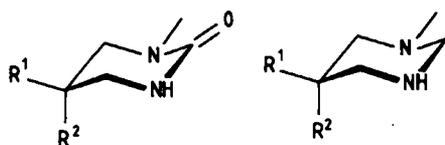
Racemates and Enantiomers of 5,5-Disubstituted Hexahydropyrimidines

The racemic and the enantiomeric hexahydropyrimidin-2-ones **1a-1e** can be reduced by LiAlH₄ in high yields to the racemic and the enantiomeric hexahydropyrimidines **2a-2e**. The enantiomers of **2a-2e** show the same direction of rotations as the starting compounds. The enantiomers dextro-rotating in ethanol (+)-**2a-2d** possess *S*-configuration.

Kürzlich haben wir über die Synthese, die Konfiguration und die sedativ-hypnotische Wirkung von racemischen und enantiomeren Hexahydropyrimidin-2-onen berichtet¹⁾.

Die Enantiomere von **2a-2d** besitzen *S*-Konfiguration. Die Konfiguration der **2e**-Enantiomere ist noch nicht bekannt.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Untersuchungen.



	1a - 1e	2a - 2e
	R ¹	R ²
a:	Phenyl	Ethyl
b:	Phenyl	Propyl
c:	1-Cyclohexenyl	Methyl
d:	1-Cyclohexenyl	Ethyl
e:	Propyl	Ethyl

Durch Reduktion der Hexahydropyrimidin-2-one **1a-1e** mit LiAlH₄ in Ether werden die 5,5-disubstituierten Hexahydropyrimidine **2a-2e** in hohen Ausb. erhalten.

Die Hexahydropyrimidine **2a-2e** sind ölig. Sie können durch Destillation gereinigt werden. Als zyklische Aminale sind sie säurelabil. Von den racem. und den enantiomeren Aminen **2a**, **2b** und **2e** konnten relativ stabile Hydrochloride gewonnen werden. Die Enantiomere der Hexahydropyrimidine zeigen den gleichen Drehsinn wie die Ausgangsverbindungen. Die in Ethanol rechtsdrehenden Enan-

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Angaben:* NMR: AW 80 Bruker, TMS int. Stand. Die Kopplungskonstanten lagen in den erwarteten Bereichen.- IR: Perkin Elmer 398.- Schmp.: Kofler Heitzschmikroskop Thermopan.- Spez. Drehg.: Polarimeter 241, Perkin Elmer.- DC: Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck Darmstadt.

2. Synthese der Hexahydropyrimidine **2a-2e**

Allgemeine Vorschrift

Zu einer kochenden Suspension von 15-20 mmol LiAlH₄ in Ether wird eine Lösung von 10 mmol Hexahydropyrimidin-2-on in Ether langsam zutropft. Die Reaktionsmischung wird bis zur vollständigen Umsetzung des Hexahydropyrimidin-2-ons (DC-Kontrolle) unter Rückfluß gekocht. Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zusatz von Na₂CO₃-Lösung. Der anorg. Rückstand wird dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengt. Der ölige Rückstand wird i. Vak. destilliert. Zur Gewinnung der Hydrochloride wurde HCl-Gas in eine etherische Lösung der Hexahydropyrimidine eingeleitet. Die Hydrochloride fielen feinkristallin aus. Auf die Darstellung der instabilen Hydrochloride der Hexahydropyrimidine **2c** und **2d** wurde verzichtet, da sie bereits an der Luft verharzen.- Standardfließmittel zur DC-Kontrolle: Cyclohexan/CHCl₃/Diethylamin (5:4:1 Vol.). Detektion: Fluoreszenzminderung bei 254 nm, Anlagerung von Iod in der Iodkammer.

5-Ethyl-1-methyl-5-phenylhexahydropyrimidin (**2a**)

Aus 1.5 g (6.9 mmol) **1a** wurden 1.3 g (6.37 mmol) **2a** (93%) erhalten. S_D²⁰: 100°C.- IR (KBr): 3300 (NH); 3090; 3050; 3020 (CH arom.); 2960; 2930; 2830; 2770; 2720 cm⁻¹ (CH aliph.).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.0-7.4 (m; 5H arom.), 2.3-3.4 (m; 6H, 3 CH₂), 2.15 (s; 3H,

^{†)} Aus der Dissertation J. Biwersi, Saarbrücken 1990.

NCH₃), 1.6-1.9 (breit; 1H, NH), überlagert von 1.6 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂), 0.55 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃).- Hydrochlorid Schmp. 154-156°C (Lit.²⁾: 155-158°C).

(+)-5-Ethyl-1-methyl-5-phenylhexahydropyrimidin [(+)-2a]

Aus 3.7 g (17 mmol) (+)-1a wurden 3.2 g (15.7 mmol) (+)-2a (93%) erhalten.- Sdp_{0.4}: 92°C.- [α]_D²⁰ = +61.7° (c = 0.92; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektren identisch mit rac. 2a. Hydrochlorid: Schmp. 151-154°C (Lit.²⁾: 154°C).- [α]_D²⁰ = +24.7° (c = 0.61; Ethanol), [α]_D²⁰₅₇₈ = +26.0° (Lit.²⁾: + 17.5°).

(-)-5-Ethyl-1-methyl-5-phenylhexahydropyrimidin [(-)-2a]

Aus 3.5 g (16.0 mmol) (-)-1a wurden 2.9 g (14.2 mmol) (-)-2a (89%) erhalten.- Sdp_{0.06}: 77°C.- [α]_D²⁰ = -62.4° (c = 1.4; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektren identisch mit rac. 2a.- Hydrochlorid: Schmp. 149-152°C.- [α]_D²⁰ = -26.5° (c = 0.7; Ethanol).

1-Methyl-5-phenyl-5-propylhexahydropyrimidin (2b)

Aus 4.5 g (19.4 mmol) 1b wurden 3.8 g (17.4 mmol) 2b (90%) erhalten.- Sdp_{0.3}: 112°C.- IR (KBr): 3300 (NH); 3090; 3060; 3030 (CH arom.); 2960; 2930; 2870; 2840; 2780; 2710 cm⁻¹ (CH aliph.).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.0-7.4 (m; 5H arom.), 2.3-3.5 (m; 6H, 3 CH₂), 2.15 (s; 3H, NCH₃), 1.6-1.9 (breit; 1H, NH), überlagert von 1.4-1.9 (m; 2H, CH₂), 0.6-1.2 (m; 5H, C₂H₅).- Hydrochlorid: Schmp. 156-158°C.

(+)-1-Methyl-5-phenyl-5-propylhexahydropyrimidin [(+)-2b]

Aus 2.0 g (8.6 mmol) (+)-1b wurden 1.83 g (8.4 mmol) (+)-2b (97%) erhalten.- Sdp_{0.2}: 91°C.- [α]_D²⁰ = +61.7° (c = 1.05; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2b.- Hydrochlorid: Schmp. 154-158°C.- [α]_D²⁰ = +23.6° (c = 0.58; Ethanol).

(-)-1-Methyl-5-phenyl-5-propylhexahydropyrimidin [(-)-2b]

Aus 1.6 g (6.9 mmol) (-)-1b wurden 1.36 g (6.25 mmol) (-)-2b (91%) erhalten.- Sdp_{0.1}: 85°C.- [α]_D²⁰ = -59.1° (c = 1.07; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2b. Hydrochlorid: Schmp. 153-157°C.- [α]_D²⁰ = -22.7° (c = 0.57; Ethanol).

5-(1-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylhexahydropyrimidin (2c)

Aus 1.5 g (7.2 mmol) 1c wurden 1.3 g (6.7 mmol) 2c (93%) erhalten.- Sdp_{0.03}: 62°C.- IR (KBr): 3300 (NH); 3060 (CH olefin.); 2950; 2880; 2850; 2800; 2740 cm⁻¹ (CH aliph.).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.4-5.6 (m; 1H olefin.), 2.1-3.4 (m; 6H, 3 CH₂), 2.05 (s; 3H, NCH₃), 1.8-2.1 (m; 4H, 2 CH₂), überlagert 1.8-2.1 (1H, NH), 1.4-1.8 (m; 4H, CH₂CH₂), 0.95 (s; 3H, CH₃).

(+)-5-(1-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylhexahydropyrimidin [(+)-2c]

Aus 1.0 g (4.6 mmol) (+)-1c wurden 0.8 g (4.12 mmol) (+)-2c (90%) erhalten.- Sdp_{0.02}: 48°C.- [α]_D²⁰ = +12.8° (c = 1.4; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2c.

(-)-5-(1-Cyclohexenyl)-1,5-dimethylhexahydropyrimidin [(-)-2c]

Aus 0.7 g (3.36 mmol) (-)-1c wurden 0.58 g (2.96 mmol) (-)-2c (88%) erhalten.- Sdp_{0.07}: 67°C.- [α]_D²⁰ = -12.3° (c = 1.2; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2c.

5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethyl-1-methylhexahydropyrimidin (2d)

Aus 1.15 g (5.18 mmol) 1d wurden 0.97 g (4.66 mmol) 2d (90%) erhalten.- Sdp_{0.15}: 76°C.- IR (KBr): 3300 (NH); 3050 (CH olefin.); 2960; 2930; 2880; 2860; 2840; 2780; 2720 cm⁻¹ (CH aliph.).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 5.4-5.6 (m; 1H olefin.), 2.05-3.4 (m; 6H, 3 CH₂), 2.05 (s; 3H, NCH₃), 1.7-2.0 (m; 4H, 2 CH₂), überlagert 1.7-2.0 (1H, NH), 1.4-1.7 (m; 4H, CH₂CH₂), 1.35 (q; J = 7 Hz, 2H, CH₂), 0.65 (t; J = 7 Hz, 3H, CH₃).

(+)-5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethyl-1-methylhexahydropyrimidin [(+)-2d]

Aus 1.5 g (6.76 mmol) (+)-1d wurden 1.33 g (6.39 mmol) (+)-2d (95%) erhalten.- Sdp_{0.1}: 73°C.- [α]_D²⁰ = +9.7° (c = 1.16; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2d.

(-)-5-(1-Cyclohexenyl)-5-ethyl-1-methylhexahydropyrimidin [(-)-2d]

Aus 1.54 g (6.94 mmol) (-)-1d wurden 1.33 g (6.39 mmol) (-)-2d (92%) erhalten.- Sdp_{0.2}: 80°C.- [α]_D²⁰ = -9.5° (c = 1.0; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2d.

5-Ethyl-1-methyl-5-propylhexahydropyrimidin (2e)

Aus 4.0 g (21.7 mmol) 1e wurden 3.28 g (19.3 mmol) 2e (89%) erhalten.- Sdp_{0.2}: 50°C.- IR (KBr): 3300 (NH); 2960; 2930; 2870; 2820; 2780; 2720 cm⁻¹ (CH aliph.).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3.2 (s; 2H, CH₂), 2.5 (s; 2H, CH₂), 2.15 (s; 2H, CH₂), 2.1 (s; 1H, NH), 2.05 (s; 3H, NCH₃), 1.1-1.55 (m; 6H, CH₂ und CH₂CH₂), 0.65-1.0 (m; 6H, 2 CH₃).- Hydrochlorid: Schmp. 140°C.

(+)-5-Ethyl-1-methyl-5-propylhexahydropyrimidin [(+)-2e]

Aus 0.65 g (3.53 mmol) (+)-1e wurden 0.52 g (3.06 mmol) (+)-2e (87%) erhalten.- Sdp_{0.1}: 41°C.- [α]_D²⁰ = +2.8° (c = 1.0; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2e.- Hydrochlorid: Schmp. 121-123°C.- [α]_D²⁰ = +1.6° (c = 0.62; Ethanol).

(-)-5-Ethyl-1-methyl-5-propylhexahydropyrimidin [(-)-2e]

Aus 0.65 g (3.53 mmol) (-)-1e wurden 0.53 g (3.12 mmol) (-)-2e (88%) erhalten.- Sdp_{0.09}: 37°C.- [α]_D²⁰ = -3.0° (c = 1.0; Ethanol).- IR- und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit rac. 2e.- Hydrochlorid: Schmp. 122-124°C.- [α]_D²⁰ = -1.7° (c = 0.8; Ethanol).

Literatur

- 1) J. Knabe, H.P. Büch, J. Biwersi, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1993**, 326, 79-84.
- 2) J. Knabe, W. Geismar, C. Urbahn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1969**, 302, 468-474.

[Ph124]