

Zur Kenntnis der Struktur der Chalkon—Guanidin—Kondensate** Über Heterocyclen, 75. Mitt.

Winfried Wendelin*, Karl Schermanz und Johannes Kerbl

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

(Eingegangen 22. November 1982. Angenommen 20. Dezember 1982)

*The Structure of Chalkone—Guanidine—Condensates. Heterocyclic Compounds,
75. Commun.*

Guanidine reacts with chalkone **1a**, 4-methylchalkone **1b** and 4'-methylchalkone **1c** resp. to yield mixtures of pyrimidinamines **2a**, **3b** and **3c** (= **3b**) resp. with (2:1)-condensates **A**, **B** and **C** resp. The structures of the compounds **A–C** (which *a priori* could be dihydropyrimidopyrimidines **4a–c** or **5a–c** or **6a–c**) are elucidated.

NMR-investigations show that the salts **A–C**·HCl must be symmetrically substituted pyrimidopyrimidinylumchlorides **4a–c**·HCl or **5a–c**·HCl (and not **6a–c**·HCl). Furthermore, it is proved by chemical methods that the condensates **B**·HCl and **C**·HCl are pyrimidopyrimidinylumchlorides **4b** and **c**·HCl (and not **5b** and **c**·HCl): The structure of **B**·HCl (= **4b**·HCl) was established by total synthesis of dimethylpyrimidopyrimidinylumpicrate **9b–Pi** from **10c** (via **13c**·HI–**18**·HCl) and transformation of **B**·HCl into an identical salt **9b–Pi** via hexahydropyrimidopyrimidine **8b**·HCl. The structure of **C**·HCl (= **4c**·HCl) was determined by comparison of its hydrogenation product (= **8c**·HCl) with **8b**·HCl. The structure of condensate **A**·HCl (= **4a**·HCl) results from conclusion by analogy.

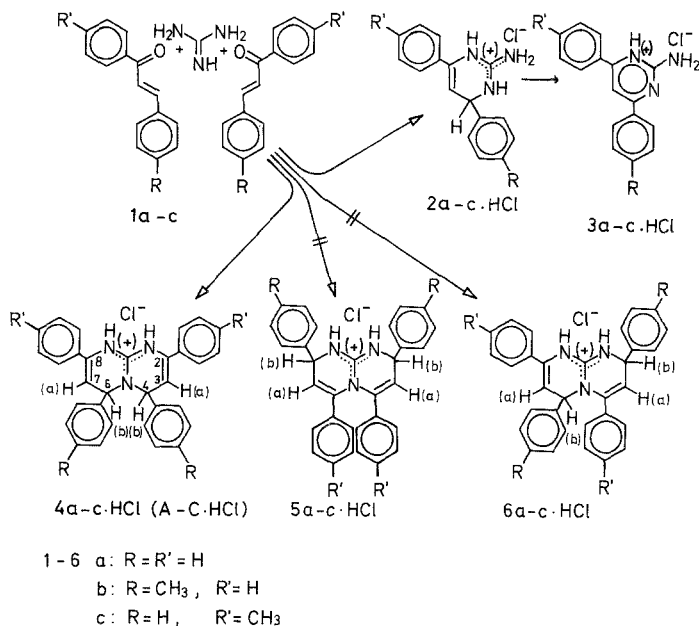
The spatial structure of **4a–c**·HCl and **8a–c**·HCl is discussed; it was established by NMR that the salts are racemic mixtures of stereoisomers **4a–c K**·HCl and **8a–c K**·HCl resp. and their antipodes (with C₂ symmetry).

(Keywords: 2-Pyrimidinamines, dihydro and tetrahydro, 4,6-diaryl and salts; 2(1H)-Pyrimidinone and -thione, 3,4-dihydro-3-methyl-4-phenyl-6-(p-tolyl); Pyrimido[1,2-a]pyrimidines, dihydro, tetrahydro and hexahydro, 2,4,6,8-tetraaryl and salts)

** Herrn Prof. Dr. Erich Ziegler zum 70. Geburtstag gewidmet.

Einleitung

In der 41. und 43. Mitteilung dieser Reihe^{1,2} wurde berichtet, daß sich 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on (Chalkon **1a**) beim Erhitzen mit Guanidin in siedendem Benzol zu einem Gemisch von 1,4-Dihydro-4,6-diphenyl-2-pyrimidinamin (**2a**) und von *x,y*-Dihydro-2,4,6,8-tetraphenylpyrimido[1,2-*a*]pyrimidin **A** umsetzt. Die Lage der Doppelbindungen im (2:1)-Kondensat **A** konnte nicht zweifelsfrei festgestellt werden.



Analog wie **1a** reagieren auch 4-Methylechalkon **1b** mit Guanidincarbonat bzw. 4'-Methylechalkon **1c** mit Guanidin zu Gemischen aus Pyrimidinamin **2b** und Pyrimidopyrimidin **B** bzw. **2c** und **C**. Kondensat **C** läßt sich auch durch Einwirkung von Guanidincarbonat auf **1c** gewinnen. Im Gegensatz zum Dihydropyrimidinamin **2a** sind die tolylsubstituierten Dihydrokörper **2b** und **2c** sehr instabil und werden — wahrscheinlich durch Luftsauerstoff — bereits im Reaktionsgemisch zum Pyrimidinamin **3b** bzw. zu dem (mit **3b** identischen) Aromaten **3c** oxidiert³.

Zur Trennung von **2a** und **A** wird die Benzollösung mit Salzsäure ausgeschüttelt, wobei **2a**·HCl ausfällt, während **A**·HCl in Benzol gelöst bleibt², die Trennung der Pyrimidopyrimidine **B** bzw. **C** von den Aromaten **3b** bzw. **c** gelingt nach Neutralisation mit Salzsäure auf Grund der geringeren Löslichkeit der Pyrimidopyrimidinhydrochloride **B**·HCl bzw. **C**·HCl (vgl. Exp. Teil).

Die Struktur des Hydrochlorids von **2a**¹ bzw. der Pyrimidinamine **3b** (als **3b**·HCl isoliert) und **3c** ergibt sich problemlos aus den NMR-Spektren.

Die Salze der (2:1)-Kondensate **A—C** hingegen hätten 6,9-Dihydro-2,4,6,8-tetraaryl-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-yliumchloride **4a—c**·HCl oder 8,9- bzw. 6,9-Dihydrotetraaryl-2H-pyrimidopyrimidin-9a(1H)-yliumchloride **5a—c**·HCl bzw. **6a—c**·HCl oder Salzgemische sein können. Die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen dienten im wesentlichen zur Klärung der Frage, welche der drei möglichen Strukturformeln die Kondensate **A—C**·HCl besitzen.

Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden werden zunächst die NMR-Spektren der dargestellten Pyrimidopyrimidinyliumchloride **A—C**·HCl diskutiert und aus den Spektren Aussagen über die Struktur von **A—C**·HCl abgeleitet. Anschließend folgt die Beschreibung eines chemischen Strukturbeweises für Kondensate des Typs **A—C**·HCl.

1. Spektroskopische Befunde

Die NMR-Spektren der Pyrimidopyrimidinhydrochloride **A—C**·HCl zeigen zunächst, daß die isolierten Salze einheitlich und keine Substanzgemische sind. Weiters sind auf Grund der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren bei den einzelnen Pyrimidopyrimidinen die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome bzw. Arylreste in 2- und 8- bzw. 3- und 7- bzw. 4- und 6-Stellung jeweils paarweise chemisch äquivalent.

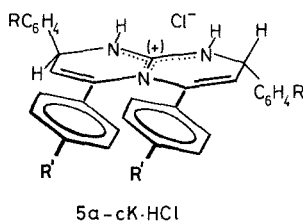
Im einzelnen ergibt sich die Äquivalenz der je zwei olefinischen Protonen a und Methinprotonen b (vgl. Formelbild von **4**·HCl bzw. **5**·HCl) aus dem Auftreten von jeweils nur zwei (und nicht vier) Dubletts für diese Protonen im Bereich von 4,9—5,7 ppm in den ¹H-NMR-Spektren. Weiters ist aus den NMR-Daten auch die Äquivalenz der zwei RC₆H₄-Reste an den gesättigten C-Atomen bzw. der zwei R'C₆H₄-Reste an ungesättigten C-Atomen ersichtlich. Übereinstimmend damit findet man in den ¹³C-NMR-Spektren für die je zwei an Stickstoffen liegenden tertiären bzw. olefinischen C-Atome bzw. für die olefinischen C-Atome in Position 3 und 7 nur jeweils eine Resonanz bei δ = ca. 58,5 bzw. 139,7 bzw. 100 ppm.

Die paarweise Äquivalenz der genannten Positionen zeigt, daß die dargestellten Pyrimidopyrimidine **A—C**·HCl im Molekül entweder eine Spiegelebene oder eine zweizählige Symmetrie besitzen. Beide Symmetriearten können aber, wie eine genauere Betrachtung der für die Kondensate **A—C**·HCl möglichen Strukturformeln **4—6**·HCl ergibt, nur bei Salzen **4**·HCl oder **5**·HCl, nicht aber bei Salzen **6**·HCl

auftreten. Die Verbindungen müssen demnach symmetrische Pyrimidopyrimidinhydrochloride **4a—c**·HCl oder **5a—c**·HCl sein.

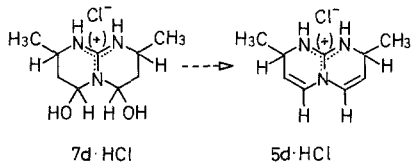
Ursprünglich neigten wir, mit Rücksicht auf den zuerst vermuteten Bildungsweg, insbesondere aber auf Grund eines Analogieschlusses* zur Ansicht, daß das schon früher dargestellte Chalkon—Guanidin—Kondensat **A**·HCl als Pyrimidopyrimidinhydrochlorid **5a**·HCl mit Doppelbindungen in 3,4- und 6,7-Stellung vorliegt².

Studiert man jedoch die räumlichen Verhältnisse an *Dreiding*-modellen, so zeigt sich, daß Pyrimidopyrimidinyliumchloride des Typs **5a—c**·HCl große Spannungen im Bereich der konjugierten Arylreste $R'C_6H_4$ in Position 4 und 6 aufweisen. Die Arylreste in Position 2 und 6 finden nur ausreichend Platz, wenn sie aus der Ebene des Pyrimidopyrimidiniumions herausgedreht sind (vgl. die in **5a—c** K·HCl gezeigte Konformation). Die Bildung solcher gespannten Systeme ist aber weniger wahrscheinlich als jene von Salzen **4a—c**·HCl, bei denen die konjugierten Arylreste in Position 2 und 8 ausreichend Platz finden.



Auch die NMR-Spektren liefern Hinweise dafür, daß **A—C**·HCl nicht die Strukturformeln **5a—c**·HCl, sondern **4a—c**·HCl besitzen: Die Signalmuster für die Arylreste $R'C_6H_4$ in Position 4 und 6 von **5a—c** K·HCl, deren

* Der genannte Analogieschluß beruhte auf folgendem Befund⁴: Crotonaldehyd reagiert mit Guanidin im salzsauren Milieu zu einem Gemisch aus 2-Amino-1,4,5,6-tetrahydro-6-methyl-4-pyrimidinylguanidin·2HCl und Pyrimidopyrimidin-4,6-diol·HCl (**7d**·HCl). Die *peri*-Stellung der beiden Hydroxylgruppen von **7d**·HCl wurde durch Ringschluß mit 2,4-Xylenol bewiesen⁴. Entwässert man — in einem Gedankenexperiment — das Hydrochlorid von **7d**, so erhält man ein 8,9-Dihydro-2H-pyrimidopyrimidin-9a(1H)-yliumchlorid **5d**·HCl mit gleicher Lage der Doppelbindungen (3,4- und 6,7-Stellung) wie im Pyrimidopyrimidinyliumchlorid **5a**·HCl.



Konjugation mit dem Pyrimidopyrimidinsystem gestört ist, sollten sich nämlich von jenen Signalmustern unterscheiden, die für konjugierte, sterisch nicht behinderte $R'C_6H_4$ -Reste in Position 2 und 8 von Pyrimidopyrimidinen $4a \cdot c \cdot HCl$ auftreten. Letztere müßten wiederum weitgehend den Signalmustern für die Protonen von konjugierten Phenyl- bzw. Tolyresten in Position 6 von Dihydropyrimidinaminen wie $2a \cdot HCl$ und $14c \cdot HI$ entsprechen.

Tatsächlich stimmen die für die Reste $R'C_6H_4$ von $A \cdot C \cdot HCl$ beobachteten Signalmuster fast völlig mit jenen der Phenyl- bzw. Tolyreste in Position 6 der Salze $2a \cdot HCl$ bzw. $14c \cdot HI$ überein, ein Befund, der für die 2,8-Lage der $R'C_6H_4$ -Reste und somit für die Strukturformeln $4a \cdot c \cdot HCl$ spricht.

2. Chemischer Strukturbeweis für die Pyrimidopyrimidine **B** und **C**

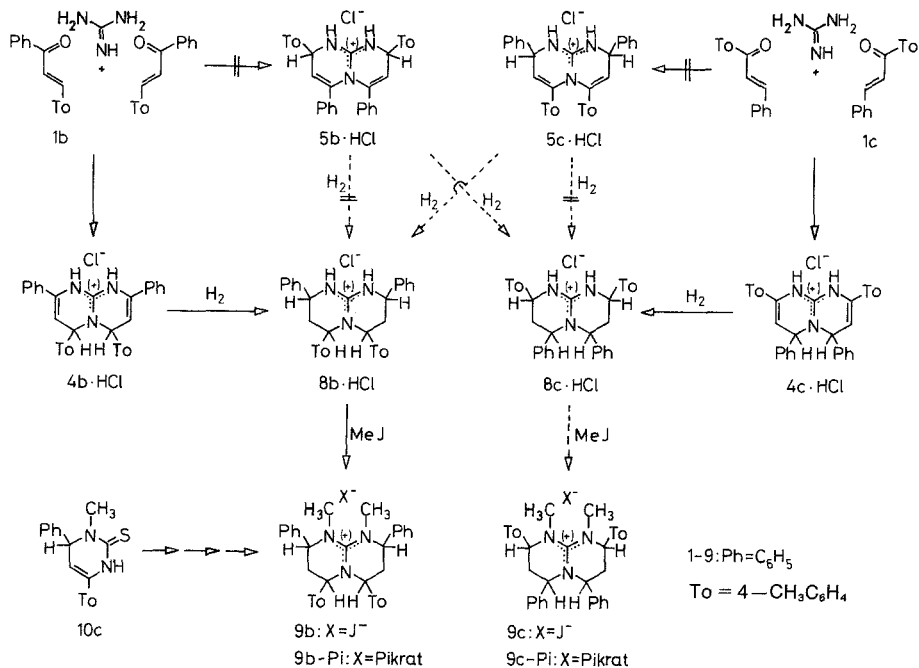
Zur Feststellung, ob die Salze $A \cdot C \cdot HCl$ Pyrimidopyrimidinhydrochloride $4 \cdot HCl$ oder $5 \cdot HCl$ sind, führten wir für das 4- und 4'-Methylchalkon-Guanidin-Kondensat ($B \cdot HCl$ und $C \cdot HCl$) einen chemischen Strukturbeweis durch. Die Verbindungen $B \cdot HCl$ und $C \cdot HCl$ wurden ausgewählt, da man bei diesen die Arylreste (je zwei äquivalente Phenyl- und Tolyreste) NMR-spektroskopisch besser als beim Salz $A \cdot HCl$ (4 Phenylreste) unterscheiden kann. Der Beweis der Struktur der Kondensate $B \cdot HCl$ und $C \cdot HCl$ erfolgte — da wir keine Methode zur gezielten Synthese von ungesättigten Pyrimidopyrimidinen **4** bzw. **5** ersinnen konnten — auf indirektem Wege:

Zur Ermittlung der Struktur von Salz $B \cdot HCl$ wurde dieses durch Hydrierung, Methylierung und Fällung des erhaltenen Reaktionsproduktes mit Pikrinsäure in ein Dimethylhexahydropyrimidopyrimidinylumpikrat übergeführt (vgl. 2.1.), welches entweder (wenn $B \cdot HCl = 4b \cdot HCl$) **9b**-Pikrat oder (wenn $B \cdot HCl = 5b \cdot HCl$) isomeres **9c**-Pikrat sein mußte. Anschließend bauten wir **9b**-Pikrat auf eindeutigen Wege aus dem 3-Methylpyrimidinthion **10c** auf (vgl. 2.3.). Das aus **10c** dargestellte 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-1,9-dimethyl-2,8-diphenyl-4,6-bis(*p*-tolyl)-2H-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9a(1H)-ylumpikrat (**9b-Pi**) wurde sodann als zentrale Vergleichssubstanz des Strukturbeweises verwendet. Sie erwies sich auf Grund des Schmelzpunktes, des IR- und des NMR-Spektrums (vgl. Exp. Teil) als völlig identisch mit dem Pikrat des methylierten Hydrierungsproduktes von Kondensat **B**, welches somit ebenfalls **9b**-Pikrat (und nicht **9c**-Pikrat) ist.

Die Arylreste im Startmaterial, dem 4-Methylchalkon-Guanidin-Kondensat **B** sowie im Hydrierungsprodukt von $B \cdot HCl$ müssen dieselbe Lage wie in **9b**-Pikrat einnehmen; die Base **B** ist daher das Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin **4b**, das Hydrierungsprodukt von $B \cdot HCl$ ($= 4b \cdot HCl$) liegt als Pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9a(1H)-yliumchlorid (**8b**·HCl) vor.

Zur Feststellung der Struktur des isomeren 4'-Methylchalkon-Guanidin-Kondensates **C** (mögliche Strukturen **4c** oder **5c**) wurde das Hydrierungsprodukt von $C \cdot HCl$ dargestellt und mit dem Hydrierungs-

produkt **8b**·HCl verglichen. Bei Vorliegen von **C**·HCl als **5c**·HCl hätte das Hydrierungsprodukt wiederum **8b**·HCl sein müssen. Dies trifft aber nicht zu: Obwohl **8b**·HCl und das Hydrierungsprodukt von **C**·HCl (und ebenso die korrespondierenden Pikrate) dieselbe Summen-



formel, dieselbe Konfigurationsfolge am C², C⁴, C⁶ und C⁸ und analoge Konformationen mit zweizähliger Symmetrie (**8bK** bzw. **8cK**, siehe 2.2.) besitzen, unterscheiden sich ihre physikalischen Daten, z. B. die Schmelzpunkte und NMR-Daten, deutlich (siehe Exp. Teil). Die Hydrierung von Salz **C**·HCl führt demnach nicht zu **8b**·HCl, sondern zum isomeren **8c**·HCl, und das Kondensat **C**·HCl ist daher, wie erwartet, **4c**·HCl.

Die Doppelbindungen in den Pyrimidopyrimidinylchloriden **4b**·HCl und **4c**·HCl liegen demnach in 2,3- und 7,8-Stellung. Daraus ergibt sich (vgl. Formelbild 4), daß die Reaktion des 4-Methylchalkons **1b** sowie des 4'-Methylchalkons **1c** mit Guanidin jeweils unter Addition einer Imino- bzw. Aminogruppe des Guanidins an die vinylogenen Kohlenstoffatome von zwei Chalkonmolekülen und Kondensation der

beiden anderen Amino- bzw. Iminogruppen des Guanidins mit den Carbonylgruppen der Chalkone erfolgt. Die Umsetzung des nicht substituierten Chalkons **1a** mit Guanidin dürfte sehr wahrscheinlich in gleicher Weise verlaufen und Kondensat **A** demnach als **4a** vorliegen.

2.1. Hydrierung von **4a—c**·HCl; Darstellung des Dimethylpyrimidopyrimidinyliumpikrates **9b—Pi** aus **4b**·HCl

Die Dihydropyrimidopyrimidinyliumchloride **4a—c**·HCl wurden bei einem H_2 -Druck von 4 bar unter Verwendung von Pd/Al₂O₃ als Katalysator in Methanol hydriert. Dabei nahmen **4a—c**·HCl jeweils 2 mol H_2 auf und reagierten zu den Pyrimidopyrimidinen **8a—c**·HCl, die zur weiteren Charakterisierung in die Pikrate (**8b—Pi** bzw. **8c—Pi**) übergeführt wurden. Die NMR-Spektren und Konformationsformeln der Salze von **8a—c** werden unter 2.2. diskutiert.

Zur Darstellung des Jodids **9b** setzten wir aus dem Hydrierungsprodukt **8b**·HCl die Base **8b** frei und methylierten diese mit Methyljodid zu **9b**, das in das entsprechende Pikrat **9b—Pi** umgewandelt wurde.

Die so dargestellten Salze besitzen auf Grund der NMR-Spektren und der Synthese eine symmetrische Struktur und sind laut Schmelzpunkt und Spektren identisch mit den aus **10c** aufgebauten Verbindungen **9b** und **9b—Pi**.

2.2. Stereochemie der Hexa- und Dihydrotetraarylpyrimidopyrimidinyliumsalze **8a—c**·HX und **4a—c**·HCl

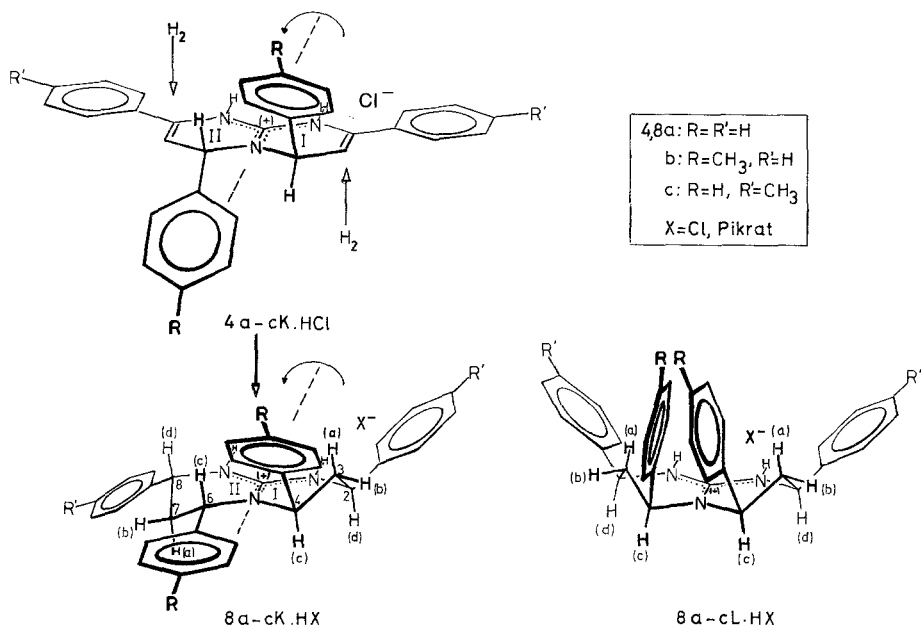
Die NMR-Spektren der Chloride bzw. Pikrate **8a—c**·HX erlauben auch Aussagen über den räumlichen Bau dieser Hydrierungsprodukte sowie der ungesättigten Kondensate **4a—c**·HCl.

Verbindungen der Struktur **8**·HX besitzen 2 Paare jeweils identischer Chiralitätszentren (C-2 = C-8 und C-4 = C-6), womit bei C₂-Symmetrie 4 Racemate und 2 Mesoformen möglich sind. Von jedem der 10 Stereoisomeren sind zusätzlich (bis zu 4) verschiedene Konformationen möglich; eine diesbezügliche Entscheidung ist durch NMR-Spektroskopie möglich.

In den NMR-Spektren von **8a—c**·HCl findet man nämlich neben den Resonanzen für die *Ar*H-Protonen bzw. (bei **8b,c**) CH₃-Protonen (vgl. Exp. Teil) jeweils charakteristische Signale für die paarweise äquivalenten Protonen a, c und d in den beiden kondensierten Pyrimidinringen (vgl. die Konformationsformeln **8a—c K**·HCl bzw. **8a—c L**·HCl). Insbesondere erscheinen für die beiden Protonen c und d jeweils 2 Doppeldubletts im Bereich von 4,20—4,50 bzw., in allen Spektren deutlich abgesetzt, 4,56—4,90 ppm, die durch Kopplung mit den nicht äquivalenten Protonen a und b entstehen ($J_{ac} = 11\text{--}12$ Hz, $J_{bc} \sim 5\text{--}7$ Hz; $J_{ad} = 11\text{--}12$ Hz, $J_{bd} = 3$ Hz). Besonders im Spektrum von **8a**·HCl und **8b**·HCl gut zu erkennen sind weiters die Resonanzen (annähernd

4 Linien) für die Protonen a, die durch Kopplung von a mit den geminalen Protonen b ($J = 12\text{--}13\text{ Hz}$) sowie mit c und d entstehen und die bei höherem Feld (1,9—2,2 ppm) erscheinen als die Signale für die Protonen b (2,3—2,6, meist verdeckt). Die NMR-Spektren der Pikrate von **8b** und c stimmen mit jenen von **8b**·HCl und **8c**·HCl weitgehend überein.

Die großen Kopplungskonstanten J_{ac} und J_{ad} zeigen, daß sich die Protonen a und c bzw. a und d in den beiden kondensierten Ringen der Pyrimidopyrimidinsalze **8a—c**·HX zueinander jeweils annähernd in *trans*-Lage befinden. Die Protonen a, c und d nehmen demnach im Ringsystem eine axiale, die Arylreste in 2-, 4-, 6- und 8-Stellung und die Protonen b eine äquatoriale Lage ein. Darauf basierend sind für die Kondensate **8a—c**·HX nur noch jeweils 3 Konformere, nämlich **8a—cK**·HX bzw. **8a—cK'**·HX einerseits und **8a—cL**·HX andererseits möglich. Die Formeln beschreiben die jeweils bevorzugte Konformation von 3 der 10 möglichen isomeren Pyrimidopyrimidinylumchloride **8**·HX. Zwei, nämlich **8K**·HX und **8K'**·HX, sind jeweils Enantiomere, das dritte, **8L**·HX, ist eine Mesoform.



Betrachtet man nun die *Dreiding*-Modelle von **8a—cK**·HX und **8a—cL**·HX, so zeigt sich, daß bei den Mesoformen **8L**·HX die in bezug auf die Achse (C⁴—C⁶) des Ringsystems verdeckt liegenden Arylreste in 4- und 6-Stellung nicht ausreichend Platz finden. Die Pyrimidopyrimidinhydrochloride

8a—c·HX besitzen daher sehr wahrscheinlich die — wegen der geringeren Raumerfüllung am C⁴ und C⁶ — günstigere Konformation **8a—c K·HX** (bzw. die der Spiegelbildisomeren **8a—c K'·HX**) und liegen als Racemate vor. Bei diesen sesselähnlichen Konformationen befinden sich die äquatorialen Arylreste in Ring I bzw. II etwas oberhalb bzw. unterhalb der Ringebene, die Arylreste am C⁴ und C⁶ stehen in bezug auf die Achse (C⁴—C⁶) auf Lücke (Schrägform) und sind drehbar.

Bei den ungesättigten Pyrimidopyrimidinhydrochloriden **4·HCl** müssen die Arylreste in 4- und 6-Stellung dieselbe Lage wie in den Hydrierungsprodukten **8·HCl** einnehmen, sie sind also Racemate aus **4 K·HCl** und **4 K'·HCl**. Bei der *cis*-Hydrierung der Racemate bilden sich die Konformeren **8 K·HCl** (bzw. **8 K'·HCl**); die *cis*-Addition von Wasserstoff muß bei Ring I von „unten“ und bei Ring II von „oben“, also jeweils von der den Phenylresten gegenüberliegenden, sterisch begünstigten Seite her erfolgen.

Die in dieser Arbeit immer wieder erwähnte Äquivalenz der Positionen 2 und 8 bzw. 3 und 7 bzw. 4 und 6 bei den Salzen **4a—c·HCl**, **8a—c·HX** ist (vgl. die Konformationsformeln **4 K·HCl** und **8 K·HX**) auf eine zweizählige Symmetrie in diesen Molekülen zurückzuführen. Drehung der Moleküle um die Symmetrieachse, die durch die Ringatome C^{9a}—N⁵ gelegt werden kann, um 180° erlaubt die Überführung der C-Atome und Reste in 2-, 3- und 4-Stellung in äquivalente Atome bzw. Reste in 8-, 7- und 6-Stellung. Die Methylierungsprodukte **9b** und **9b**-Pikrat besitzen auf Grund der Synthese und der Spektren sehr wahrscheinlich analoge Konformationen mit zweizähliger Symmetrie wie das Hydrierungsprodukt **8b K·HCl**.

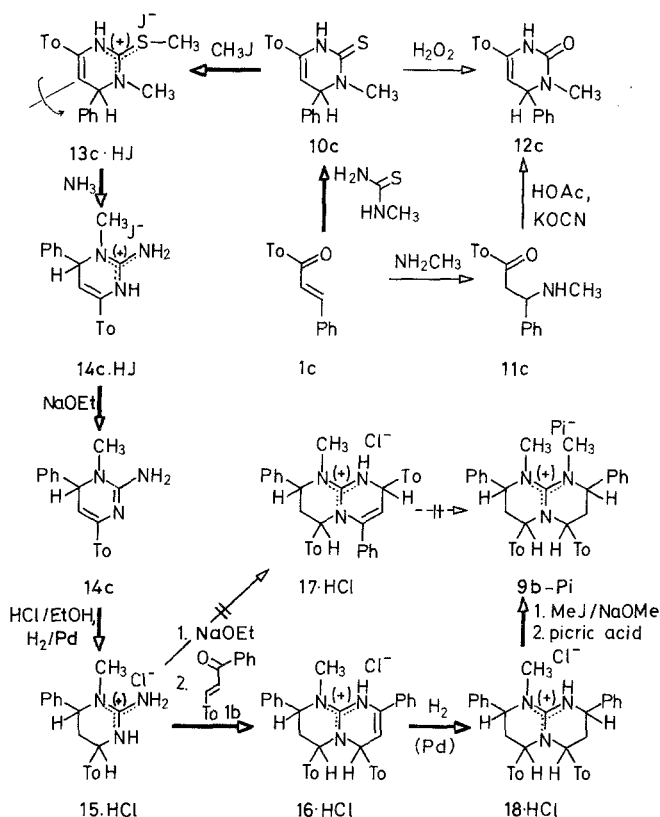
2.3. *Synthese des Pyrimidopyrimidinyliumpikrates 9b-Pi auf alternativen Wege*

Bei dieser Synthese sollte durch Umsetzung eines N¹- oder N³-Methyltetrahydropyrimidinamins des Typs **15** (vgl. Formelschema 6) mit bekannter Lage des Phenyl- und Tolyrestes entweder — wie gezeigt — mit 4-Methylchalkon **1b** oder mit 4'-Methylchalkon **1c** gezielt ein, in bezug auf die Arylreste in 2- und 8- bzw. 4- und 6-Stellung, symmetrisch substituiertes Pyrimidopyrimidin **16** und weiter durch Hydrierung und Methylierung das zentrale Vergleichsprodukt **9b**-Pikrat hergestellt werden. Dies glückte durch Umsetzung des Pyrimidinamins **15** mit 4-Methylchalkon **1b** und Überführung des Folgeproduktes **16** in das Pyrimidopyrimidinyliumpikrat **9b-Pi**.

Das eigentliche Startmaterial für die Synthese der Vergleichssubstanz **9b-Pi** war jedoch das Pyrimidinthion **10c**, welches wir durch Kondensation von 4'-Methylchalkon **1c** mit Methylthioharnstoff in Natriumethylat/Ethanol erhielten⁵.

Zum Strukturbeweis des 4'-Methylchalkon—Thioharnstoff—Kondensates wandelten wir dieses durch Behandlung mit H₂O₂ in heißem Ethanol in das Pyrimidinon **12c** um⁶ und bauten **12c** anschließend auf alternativem, ein-

deutigem Wege unter schonenden Bedingungen auf. Dazu stellten wir aus Methylamin und 4'-Methylchalkon (**1c**) 3-Methylamino-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1-propanon (**11c**) dar⁷, neutralisierten dieses unter Eiskühlung mit Eisessig und setzten das gebildete **11c**-Acetat schließlich bei Zimmertemperatur mit Kaliumcyanat/H₂O zum Pyrimidinon **12c** um⁸.



Zur Synthese des Pyrimidinamins **15** aus dem Pyrimidinthion **10c** wurde dieses zunächst mit Methyljodid in Chloroform zum Pyrimidinyliumjodid **13c·HI** alkyliert, die Methylthiogruppe durch Einleiten von Ammoniak in die siedende propanolische Lösung gegen eine Aminogruppe ausgetauscht und aus dem gebildeten Jodid **14c·HI** die Base **14c** mit Natriummethylethanolat freigesetzt.

Ein Versuch, durch Reaktion der ungesättigten Base **14c** mit 4-Methylchalkon **1b** 1,6-Dihydro-1-methyl-2,8-diphenyl-4,6-bis-(*p*-tolyl)-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin darzustellen und von diesem auf verkürztem Wege zu **18·HCl** (vgl. Formelbild) zu gelangen, mißglückte: **14c** setzte sich mit **1b** in siedendem Toluol nicht um.

Daher hydrierten wir das Hydrochlorid **14c**·HCl (mit Pd/Al₂O₃ als Katalysator), da die direkte Hydrierung von **14c**·HI scheiterte und auch die Base **14c** bei der katalytischen Hydrierung nur langsam und unvollständig H₂ addiert. Das gebildete Produkt ist auf Grund der Synthese, der Elementaranalyse und der Spektren 2-Amino-3,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-6-phenyl-4-(*p*-tolyl)-2(1*H*)-pyrimidinylumchlorid (**15c**·HCl).

Für den weiteren Aufbau des Pyrimidopyrimidinylumchlorids **9b** wurde die Base **15** aus **15**·HCl freigesetzt und mit 4-Methylchalkon **1b** umgesetzt, wobei sich das erwartete Pyrimidopyrimidin **16** (und nicht das isomere **17**, siehe unten) bildete, das als Hydrochlorid **16**·HCl isoliert wurde.

Die katalytische Hydrierung von **16**·HCl in Methanol führte dann zu **18**·HCl. Schließlich methylierten wir **18**·HCl mit Natriummethylat und Methyljodid zu **9b** und stellten daraus die Vergleichssubstanz des Strukturbeweises, 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-1,9-dimethyl-2,8-diphenyl-4,6-bis(*p*-tolyl)-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9*a*(1*H*)-yliumpikrat (**9b**-*Pi*) dar.

Auf Grund der Synthese hätte das erhaltene Pikrat nicht nur symmetrisches **9b**-Pikrat, sondern auch isomeres, unsymmetrisches Hexahydro-1,9-dimethyl-2,6-diphenyl-4,8-bis(*p*-tolyl)-pyrimidopyrimidinylumpikrat (Folgeprodukt von **17**·HCl) sein können.

Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint jedoch für die Protonen der Methylgruppen in 1- und 9-Stellung, der Phenylreste in Position 2 und 8 und der *p*-Tolylreste in 4- und 6-Stellung jeweils nur ein scharfes Singulett, was die paarweise Äquivalenz der genannten Positionen anzeigt. Die Einheitlichkeit der Substanz und die Äquivalenz der Positionen 1 und 9, 2 und 8, 3 und 7, sowie 4 und 6 von **9b**-Pikrat ist auch aus dem Zusammenfallen der Signale für die C-Atome bzw. Methyl- und Arylreste in den genannten korrespondierenden Positionen im ¹³C-Spektrum ersichtlich (vgl. Exp. Teil). Das aus **10c** hergestellte Pikrat besitzt also eine symmetrische Struktur und liegt daher als **9b**-Pikrat vor.

Außerdem ist **9b**-Pikrat (aus **10c**) laut Schmelzpunkt, *R_f*-Wert, IR- und NMR-Spektrum mit dem obenbeschriebenen, aus dem 4-Methylchalkon-Guanidin-Kondensat **B** (= **4b**) bzw. **8b**·HCl dargestellten, mit Sicherheit symmetrischen Dimethylpyrimidopyrimidinylumpikrat identisch. Letzteres besitzt auf Grund der Synthese aus **8b**·HCl sehr wahrscheinlich eine zweizählige Symmetrie (siehe 2.2.) und dies sollte somit auch für das aus **10c** dargestellte **9b**-Pikrat zutreffen.

Über eine einfache Methode zur Feststellung der Struktur von (2:1)-Kondensaten aus Chalkonen und Guanidin an Hand von ¹³C-NMR-Daten soll in Kürze berichtet werden.

Experimenteller Teil *

Allgemeines: Die Schmelzpunkte wurden am *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt. Die Herstellung der Dünnschichtchromatogramme (DC) erfolgte auf Fertigplatten Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Fa. Macherey-Nagel unter Verwendung folgender Fließmittelgemische (FM): FMI: Benzol—*MeOH*—Eisessig (90:10:3); FM II: Benzol—*MeOH*—Eisessig (90:30:6); FM III: Benzol—*MeOH* (80:20). Die entwickelten Chromatogramme wurden vor und nach Behandeln mit Cl₂ im UV-Licht beobachtet und anschließend, wenn nötig, mit Malachitgrün in Ethanol besprüht (→ blaugrüne Flecken)⁹.

Die IR-Spektren (alle in KBr) wurden mit einem Perkin-Elmer 225 aufgenommen, die Abkürzungen hinter den Wellenzahlen (cm⁻¹) bedeuten: s = stark, m = mittelstark, w = wenig intensiv. Zur Messung der ¹H-NMR-Spektren diente ein Perkin-Elmer R 32 (90 MHz) bzw. ein Perkin-Elmer R 24 B (60 MHz). Als innere Standards wurden in *DMSO-d*₆ Na-(3-trimethylsilylpropionat-*d*₄), in CDCl₃ *TMS* verwendet. Die Aufnahme der ¹³C-Spektren erfolgte mit Geräten der Fa. Varian (50,29 MHz bzw. 20 MHz), das Feld: Frequenz-Verhältnis wurde mit Hilfe des Deuteriumsignals des Lösungsmittels stabilisiert. Die chemischen Verbindungen sind als δ -Werte in ppm angegeben.

Die Herstellung des freien Guanidins erfolgte durch Freisetzen der Base aus dem getrockneten Hydrochlorid in absolutem *EtOH* mit einer äquimolaren Menge NaO*Et*, Rühren (1 h), Abfiltrieren des ausgefallenen NaCl und Abdampfen des *EtOH* im Vakuum.

Chalkon **1a**, 4-Methylchalkon **1b** und 4'-Methylchalkon **1c** wurden nach literaturbekannten Methoden¹⁰⁻¹² gewonnen.

1. *2-Amino-3,4-dihydro-4,6-diphenyl-2(1H)-pyrimidinylumchlorid (2a·HCl) und 6,9-Dihydro-2,4,6,8-tetraphenyl-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-ylumchlorid (4a·HCl = A·HCl)*

Die Synthese und Trennung des Dihydropyrimidinaminhydrochlorids **2a·HCl** und des (2:1)-Kondensates **A·HCl** aus Chalkon und Guadinin in siedendem Benzol wurde bereits² beschrieben**.

¹H-NMR-Spektren von **2a·HCl** und **4a·HCl**: siehe^{1,2}.

¹³C-NMR von **2a·HCl** (50,29 MHz, *DMSO-d*₆, gekoppelt): C⁴(H) 53,2^d (150 Hz); C⁵(H) 101,5^d (170 Hz); C⁶ 142,2; C² 152,4 ppm.

¹³C-NMR von **4a·HCl** (50,29 MHz, *DMSO-d*₆, gekoppelt): C⁴(H) und C⁶(H) 58,1^d (150 Hz); C³(H) und C⁷(H) 101,6^d (180 Hz); C² und C⁸ 138,8; C^{9a} 147,2 ppm.

* Mikroanalysen: Dr. J. Zak, Institut für physikalische Chemie der Universität Wien bzw. Doz. Dr. O. Wolfbeis, Institut für Organische Chemie der Universität Graz.

** In Lit.² wurde Kondensat **A·HCl** unrichtig als Pyrimidopyrimidinylumchlorid **5a·HCl** formuliert. Tatsächlich liegt **A·HCl** auf Grund der im allgem. Teil beschriebenen Fakten analog wie **B·HCl** und **C·HCl** mit hoher Wahrscheinlichkeit als IPyrimidopyrimidinylumchlorid **4a·HCl** vor. Bei Durchführung der Reaktion im Erlenmeyer-Kolben am Magnetrührer wurde gelegentlich auch die Bildung von 4,6-Diphenyl-2-pyrimidinamin (**3a**)¹ beobachtet.

2. 4-Phenyl-6-(*p*-tolyl)-2-pyrimidinamin-hydrochlorid (**3b**·HCl) und 6,9-Dihydro-2,8-diphenyl-4,6-bis(*p*-tolyl)-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9*a*(1*H*)-yliumchlorid (**4b**·HCl = **B**·HCl)

In einem 250 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Natronkalkrohr werden 33,3 g (0,15 mol) 4-Methylchalkon **1b** und 13,51 g (0,075 mol) Guanidincarboxonat in 150 ml *DMF* gelöst. Man erwärmt das Reaktionsgemisch im Ölbad am Magnetrührer unter Rühren 5 h auf 90°, filtriert, neutralisiert mit ethanolscher HCl und dampft ein. Beim Anreiben des Rückstandes mit Aceton fällt die Hauptmenge von **4b**·HCl aus, weiteres **4b**·HCl läßt sich durch Eindampfen des Filtrates und neuerliches Anreiben mit Ether und Aceton gewinnen. Die rohen Kristallisate von **4b**·HCl werden durch Digerieren mit Methanol gereinigt, Gesamtausbeute 10,4 g. Aus den gesammelten Filtraten von **4b**·HCl fallen nach Eindampfen, Lösen des Rückstandes in *MeOH*, Einengen der Lösung und Stehen bei -10°C 0,3 g **3b**·HCl aus.

3b·HCl (Base siehe 3. und Lit.¹³): Farblose Kristalle, Schmp.-Intervall 160—195°; DC (FMI): *hRf* = 51.

C₁₇H₁₆ClN₃ (297,70). Ber. C 68,57 H 5,42 N 14,11 Cl 11,90.

Gef. C 68,54 H 5,35 N 13,78 Cl 11,76.

IR: 3 150 (m), 1 640 (s), 1 610 (s), 1 590 (m), 1 565 (m), 1 495 (m), 762 (m) cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, *DMSO-d*₆): CH₃ 2,43^s; *m*- bzw. *o*-ständige Protonen des *p*-Tolylrestes (AB-System mit *J* = 9 Hz) 7,43^d bzw. 8,25^d; *p*- und *m*- bzw. *o*-ständige Protonen des Phenylrestes 7,57—7,78 bzw. 8,28—8,45; C⁵H 7,94^s; NH₂ NH 6,50—8,50 ppm (verdeckt).

4b·HCl: Farblose Kristalle, Schmp. 238°; DC (FMI): *hRf* = 40.

C₃₃H₂₉N₃·HCl·0,3 H₂O. Ber. C 77,80 H 6,08 N 8,24.

Gef. C 77,92 H 6,13 N 8,25.

IR: 3 180 (w), 1 675 (s), 1 645 (s), 1 590/1 575 (s, m), 1 510 (m), 1 447 (m), 1 058 (m), 770/760 (s, m), 705 (s) cm⁻¹.

¹H-NMR (90 MHz, *DMSO-d*₆): 2 CH₃ 2,32^s; C⁴H und C³H bzw. C⁶H und C⁷H (äquivalente AB-Systeme mit *J* = 5 Hz) 5,06^d und 5,66^d; 4 ArH (*o*-ständige Protonen der C₆H₅-Reste in Position 2 und 8) 7,80^{dd} (*J* = 9 Hz, 4 Hz); restliche 14 Ar 7,22—7,60; 2 NH 7,0—8,0 ppm.

¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃, Protonen-breitbandenkoppelt): 2 CH₃ (Tolylreste) 20,96; C⁴ und C⁶ 58,49; C³ und C⁷ 100,40; C² und C⁸ 139,59; C^{9a} 147,28 ppm.

MS (*m/e*): 36 (51), 38 (18), 77 (9), 91 (4), 103 (8), 155 (27), 205 (100), 272 (12), 362 (36), 376 (99), 377 (38), 467 (32), 468 (12).

3. 4-Phenyl-6-(*p*-tolyl)-2-pyrimidinamin (**3c** = **3b**) und 6,9-Dihydro-4,6-diphenyl-2,8-bis(*p*-tolyl)-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9*a*(1*H*)-yliumchlorid (**4c**·HCl = **C**·HCl)

a) Darstellung von **3c** und **4c**·HCl aus **1c** und Guanidin in Toluol: In einen 500 ml-Rundkolben mit Wasserabscheider, Rückflußkühler und Natronkalkrohr werden 8,85 g (0,15 mol) Guanidin, 33,3 g (0,15 mol) 4'-Methylchalkon **1c** und 200 ml Toluol gegeben. Man erhitzt im Ölbad am Magnetrührer unter Rühren 3 h (bis zur Beendigung der Wasserabscheidung) zum Sieden, kühlt und

schüttelt mit 75 ml 4 N wäßriger HCl aus. Es bilden sich eine wäßrige (I), eine organische (II) und eine dazwischenliegende gallertige Phase (III). Phase I wird verworfen, Phase II wird eingedampft und der Eindampfrückstand ebenso wie die Gallerte III mit Aceton durchgerieben, wobei rohes $4c \cdot HCl$ ausfällt. Aus dem Filtrat wird nach Eindampfen durch Anreiben mit MeOH weiteres $4c \cdot HCl$ gewonnen. Zur Reinigung wäscht man $4c \cdot HCl$ mit wenig Aceton und H_2O . Ausbeute 3,2 g. Das methanolische Filtrat wird eingeeengt und scheidet beim Stehen im Kühlschrank 2,3 g $3c = 3b$ ab.

$3c = 3b$ (Hydrochlorid siehe unter 2.): Farblose Kristalle, Schmp. 136° (Lit.¹³: $127-128^\circ$); DC (FMI): $hRf = 48$.

IR: 3 315 (m), 3 200 (m), 1 632 (s), 1 568 (s), 1 530 (s), 1 452 (s), 1 363 (s), 818 (s), 770 (s), 695 (s).

NMR (90 MHz, DMSO- d_6): CH_3 2,40^s; NH_2 6,80^s; *m*- und *o*-ständige Protonen des *p*-Tolylrestes (AB-System mit $J = 8$ Hz) 7,38^d und 8,24^d; *m*- und *p*- bzw. *o*-ständige Protonen des Phenylrestes 7,52—7,68 bzw. 8,20—8,40; C^5H 7,76^s ppm.

MS (*m/e*): 102 (7), 115 (10), 204 (6), 218 (5), 219 (11), 260 (78), 261 (100), 262 (20).

$4c \cdot HCl$: Farblose Kristalle, Schmp. 246° ; DC (FMI): $hRf = 30$.

$C_{33}H_{29}N_3 \cdot HCl$ (504,10). Ber. C 78,63 H 6,00 N 8,33 Cl 7,03.
Gef. C 78,70 H 6,14 N 8,31 Cl 7,02.

IR: 3 180/3 140 (w, w), 1 660 (s), 1 640 (s), 1 590/1 575 (s, m), 1 520 (m), 1 490 (m), 1 455/1 445 (m, m), 1 050 (m), 820 (s), 693 (s).

1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$): C^4H und C^3H bzw. C^6H und C^7H (äquivalente AB-Systeme mit $J = 5$ Hz) 4,95^d und 5,24^d; *m*- und *o*-ständige Protonen der *p*-Tolylreste (äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 7,20^d und 7,69^d; $2C_6H_5$ 7,46^s, $2NH$ 11,93^b ppm.

^{13}C -NMR (20 MHz, $CDCl_3$, Protonen-breitbandentkoppelt): $2CH_3$ (Tolylreste) 20,98; C^4 und C^6 58,92; C^3 und C^7 99,38; C^2 und C^8 139,68; C^{9a} 147,48 ppm.

MS (*m/e*): 36 (37), 38 (12), 77 (4), 91 (7), 169 (11), 205 (77), 376 (27), 390 (100), 391 (34), 467 (32), 468 (11).

b) *Darstellung von $4c \cdot HCl$ aus 1 c und Guanidincarbonat in DMF*: 44,44 g (0,2 mol) **1 c** und 18 g (0,1 mol) Guanidincarbonat werden in 150 ml DMF gelöst und wie unter 2) 4 h auf $90-100^\circ$ erhitzt. Man säuert mit konz. HCl an (*pH* ~ 2), verdampft im Vakuum zur Trockene und reibt den Rückstand mit MeOH an. Nach Umkristallisieren des gebildeten Niederschlages werden 13 g $4c \cdot HCl$ erhalten, welches laut Schmp., IR- und NMR-Spektrum identisch mit dem unter 3 a) erhaltenen Produkt ist.

4. 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-2,4,6,8-tetraphenyl-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-yliumchlorid ($8a \cdot HCl$)

4,76 g (10 mmol) Pyrimidopyrimidinhydrochlorid $4a \cdot HCl$ werden in 250 ml MeOH gelöst und in einem 500 ml-Druckgefäß nach Zugabe von 1,28 g Pd/Al_2O_3 (5%/ig) bei einem Wasserstoffdruck von 4 bar bei 25° unter Schütteln hydriert. Nach Beendigung der H_2 -Aufnahme (24 h) filtriert man den Katalysator und das ausgefallene $8a \cdot HCl$ ab (bei Wiederholungen sollte man die Lösungsmittelmenge auf 500 ml MeOH erhöhen), löst $8a \cdot HCl$ aus dem Niederschlag mit 3×10 ml $CHCl_3$ heraus, vereinigt mit dem methanolischen Filtrat und dampft ein. Durch Umkristallisieren des Rückstandes aus EtOH werden

3,75 g **8a**·HCl, farblose Kristalle vom Schmp. 287°, erhalten. DC (FMII): $hRf = 56$.

$C_{31}H_{29}N_3 \cdot HCl \cdot 0,6 H_2O$. Ber. C 75,85 H 6,41 N 8,56 Cl 7,22.

Gef. C 75,80 H 6,51 N 8,53 Cl 7,20.

IR: 3480—3240 (m), 3260 (w), 3150 (m), 1630/1618 (s/s), 1582 (m), 1495 (m), 1455 (s), 1360/1345/1330/1310/1290/1285 (m/m/w/m/m/m), 770/755 (m/s), 705/695 (s/s).

NMR (90 MHz, *DMSO-d*₆, vgl. Formelbild 5 und Erklärungen im allgemeinen Teil): Die Protonen a, b, c und d bilden äquivalente ABXY-Systeme mit $J_{ab} \sim J_{ac} = J_{ad} = 12$ Hz, $J_{bc} = 6$ Hz, $J_{bd} = 3$ Hz. a: 4 breite Linien bei 1,95, 2,08, 2,21 und 2,34, b 2,40—2,75 (teilweise verdeckt), c 4,50^{dd}, d 4,90^{dd}; 2 *C*₆H₅ (Position 4 und 6) 6,98—7,29 ($I = 4$) und 7,29—7,64; 2 *C*₆H₅ (Position 2 und 8) 7,29—7,64 ppm.

MS (m/e): 77 (7), 91 (13), 104 (48), 131 (31), 235 (25), 262 (17), 338 (18), 364 (16), 442 (22), 443 (100), 444 (37).

Ein Versuch, die Base **4a** in analoger Weise zu hydrieren, hatte keinen Erfolg: **4a** blieb unverändert.

5. 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-2,8-diphenyl-4,6-bis(*p*-tolyl)-2 *H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9a(1*H*)-yliumchlorid (**8b**·HCl) und **8b**-Pikrat

a) **8b**·HCl: 3,3 g (6,5 mmol) Pyrimidopyrimidinhydrochlorid **4b**·HCl werden in 200 ml *MeOH* gelöst und nach Zugabe von 0,84 g Pd (5%)/Al₂O₃ in einem 500 ml Druckgefäß bei einem Wasserstoffdruck von 4 bar bei 20° unter Schütteln hydriert (Reaktionszeit 86 h). Man filtriert den Katalysator ab, dampft die Lösung ein und reibt den Rückstand mit Essigester an. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt und aus *CHCl*₃-Petrolether umgefällt oder aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 300°, Ausbeute 2,9 g; DC (FMI): $hRf = 42$.

$C_{33}H_{33}N_3 \cdot HCl \cdot 1,3 H_2O$. Ber. C 74,57 H 6,94 N 7,90 Cl 6,67.

Gef. C 74,49 H 6,81 N 7,71 Cl 6,53.

IR (die mit „+“ bezeichneten Banden finden sich im Spektrum von **8c**·HCl nicht): 3420 (m), 3250 (w), 3150 (m), 1620 (s), 1580 (m), 1450 (m), 1430 (w)⁺, 1305 (m)⁺, 1285 (m)⁺, 817 (s)⁺, 765/758 (s/s)⁺, 722 (m)⁺, 695 (s).

NMR (90 MHz, *CDCl*₃, vgl. Formelbild 5 und Erklärungen im allgemeinen Teil): 2 *CH*₃ 2,36^s; die je zwei äquivalenten Protonen a, b, c und d bilden äquivalente ABXY-Systeme mit $J_{ab} \sim J_{ac} = J_{ad} = 12$ Hz, $J_{bc} = 7$ Hz und $J_{bd} = 3$ Hz. Für die Protonen a erscheinen (breite) Linien bei ca. 1,95, 2,08, 2,21 und 2,34 ppm, die Resonanzen für b und d liegen bei 2,20—2,60 (verdeckt), 4,25^{dd} und 4,58^{dd} ppm. *m*- und *o*-ständige Protonen der *p*-Tolylreste (äquivalente AB-Systeme mit $J = 8$ Hz) 6,89^d und 7,15^d; 2 *C*₆H₅ 7,25—7,50; 2 NH 10,0^b ppm.

MS (m/e): 77 (4), 91 (14), 104 (40), 117 (20), 118 (22), 131 (25), 145 (15), 234 (18), 249 (25), 262 (20), 352 (19), 392 (9), 470 (21), 471 (100), 472 (45).

b) **8b**-Pikrat: 0,3 g **8b**·HCl werden in 2 ml *EtOH* gelöst und mit 0,5 g Pikrinsäure in 3 ml *EtOH* versetzt. Nach Erhitzen und Abkühlen kristallisieren 0,3 g gelbes **8b**-Pikrat vom Schmp. 275° aus.

c) **8b**-Base: Die Verbindung wurde bei der Alkylierung von **8b**·HCl als

Nebenprodukt isoliert, vgl. 7a). Schmp. 250° (Zersetzung); DC (FM III): $hR_f = 37$.

IR: 3 420 (w), 3 230 (w), 3 130 (w), 1 610 (s), 1 575 (m), 1 508 (m), 1 448 (m), 1 320/1 300/1 280 (m/m/m), 810 (s), 760/753 (s/s), 692 (s).

NMR (60 MHz, CDCl_3): Fast identisch mit dem Spektrum von **8b**·HCl in CDCl_3 , siehe 5a).

6. 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-4,6-diphenyl-2,8-bis(*p*-tolyl)-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9*a*(1*H*)-yliumchlorid (**8c**·HCl) und **8c**-Pikrat

a) **8c**·HCl: 4,5 g (8,9 mmol) Pyrimidopyrimidinhydrochlorid **4c**·HCl werden in 300 ml *MeOH* unter Verwendung von 1,14 g Pd (5%)/ Al_2O_3 als Katalysator wie unter 5a) beschrieben hydriert (Zeit: 65 h) und aufgearbeitet. Durch Anreiben des Eindampfungsrückstandes mit Isopropanol/Ether fällt **8c**·HCl aus.

Farblose Nadeln aus Isopropanol, Schmp. 259°, Ausbeute 3,2 g. DC (FM II): $hR_f = 57$.

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (508,10). Ber. C 78,00 H 6,75 N 8,27 Cl 6,98.
Gef. C 77,38 H 6,58 N 8,22 Cl 7,13.

IR (große Ähnlichkeit mit dem IR-Spektrum von **8b**·HCl, doch finden sich die mit „+“ bezeichneten Banden im Spektrum von **8b**·HCl nicht): 3 420 (m), 3 150 (m), 1 620 (s), 1 570 (m)⁺, 1 320/1 300 (w/w)⁺, 1 200 (w)⁺, 1 170 (w)⁺, 1 090 (w)⁺, 1 040 (w)⁺, 810 (s)⁺, 755 (s)⁺, 695 (s).

NMR (60 MHz, CDCl_3 , vgl. Formelbild 5 und Erklärungen im allgemeinen Teil): 2 CH_3 2,30^s; die je zwei Protonen a, b, c und d bilden äquivalente ABXY-Systeme mit $J_{ab} \sim 13$ Hz, $J_{ac} = J_{ad} = 11$ Hz, $J_{bc} = 5$ Hz, $J_{bd} = 3$ Hz und Resonanzen bei 1,5—2,3; 2,1—2,5; 4,20^{dd} und 4,56^{dd} ppm; *m*- und *o*-ständige Protonen der *p*-Tolylreste (äquivalente AB-Systeme mit $J = 8$ Hz) 7,15^d und 7,32^d; 2 C_6H_5 6,80—7,10 und 7,10—7,50; 2 NH 10,1^b ppm.

b) **8c**-Pikrat: Darstellung aus 0,3 g **8c**·HCl analog 5 b). Gelbe Kristalle vom Schmp. 240—242°, Ausbeute 0,25 g.

$\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (700,76). Ber. C 66,85 H 5,18 N 11,99.
Gef. C 66,02 H 5,35 N 11,54.

7. 3,4,6,7,8,9-Hexahydro-1,9-dimethyl-2,8-diphenyl-4,6-bis(*p*-tolyl)-2*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-9*a*(1*H*)-yliumjodid (**9b**) und **9b**-Pikrat

a) Darstellung von **9b** aus dem Hexahydropyrimidopyrimidinhydrochlorid **8b**·HCl (Nebenprodukt: **8b**-Base): In einem 50 ml Erlenmeyer mit Natronkalkrohr werden 104 mg (4,5 mmol) Na mit 30 ml absolutem *EtOH* unter Rühren zu einer NaOEt -Lösung umgesetzt. In die Lösung bringt man 2,3 g (4,5 mmol) **8b**·HCl ein, rührt bis zur Auflösung und gießt die erhaltene Lösung von **8b** (Base) in einen 100 ml-Autoklaven mit Teflonfütterung. Nach Zugabe von 1 g (7 mmol) *MeI* wird verschlossen und 17 h im Ölbad auf 130—140° (Badtemp.) erhitzt. Man verdampft die Lösung im Vakuum zur Trockene, alkalisiert den Rückstand mit 2 *N* wäßriger NaOH, verdünnt mit H_2O auf 40 ml Gesamtvolumen und schüttelt die nicht umgesetzte Base mit 2 × 25 ml CHCl_3 aus. Nach Trocknen der CHCl_3 -Phase mit Na_2SO_4 wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit *EtOH* angerieben, wobei 0,8 g **8b**-Base (Ausgangsmaterial) anfallen. Die Eigenschaften von **8b** werden unter 5c)

beschrieben. Die ausgeschüttelte wäßrige Phase wird eingedampft und mit Essigester-Ether (1:1) angerieben. Beim Stehen bei -15° kristallisieren insgesamt 0,56 g leicht gelbliche Kristalle von **9b** aus. Schmp. (nach Waschen mit Essigester) 180° ; DC (FM III): $hRf = 28$.

$C_{35}H_{38}IN_3 \cdot 0,75 H_2O$. Ber. C 65,59 H 6,18 N 6,56.

Gef. C 65,64 H 6,02 N 6,52.

IR: 3450 (m), 2920 (s), 1585 (m), 1565/1535 (s/s), 1510 (m), 1495 (w), 1452/1445 (m/m), 1402 (s), 815 (s), 775/765/752 (m/s).

b) **9b**-Pikrat aus dem unter 7 a) beschriebenen **9b**:

0,2 g **9b** werden in 5 ml *EtOH* gelöst und mit 0,3 g Pikrinsäure, gelöst in 3 ml *EtOH*, vereinigt. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden und Abkühlen fallen 0,25 g **9b**-Pikrat aus. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 182° .

$C_{35}H_{38}N_3^{(+)} \cdot C_6H_2N_3O_7^{(-)}$ (728,81). Ber. C 67,57 H 5,53 N 11,53.

Gef. C 67,52 H 5,51 N 11,47.

IR: 3420 (m), 2920 (m), 1633 (s), 1550 (s), 1450/1437 (m/m), 1400 (m), 1325/1303/1282/1260 (m/s/m/m), 815 (m), 700 cm^{-1} (s).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, *DMSO-d*₆): 2 CH_3 (Tolylreste) 2,37^s; 2 CH_3 (Position 1 und 9) 2,83^s; C^3H_2 und C^7H_2 2,2—2,8 (verdeckt); C^4H und C^6H bzw. C^2H und C^8H 4,3—4,9 (nach Entkoppeln bei 2,4 ppm = 144 Hz breite Signale bei 4,55 bzw. 4,78); 8 *ArH* (Tolylreste) 7,15^s; 10 *ArH* (Phenylreste) 7,49^s; 2 *ArH* (Pikrinsäure) 8,63^s ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (20 MHz, CDCl_3 , Protonen-breitbandentkoppelt): 2 CH_3 (Tolylreste) 20,75; C^3 und C^7 38,16; 2 CH_3 (Position 1 und 9) 39,29; C^4 und C^6 59,73; C^2 und C^8 60,17.

c) Darstellung von **9b** und **9b**-Pikrat aus dem Hexahydro-1-methylpyrimidopyrimidinyliumchlorid **18** · HCl (siehe 14). Eine aus 0,16 g (7 mmol) Na und 30 ml Methanol bereitete NaOMe-Lösung, 1,9 g (3,6 mmol) **18** · HCl und 2,98 g (21 mmol) Methyljodid werden wie unter 7 a) im Autoklaven 17 h auf $120\text{--}130^{\circ}$ erhitzt. Ein nach dem Abkühlen ausgefallener brauner Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Reiben mit dem Glasstab 0,7 g **9b** aus. Schmp. (nach Waschen mit Ether) 180° . Aus 0,3 g **9b** wurde analog 7 b) **9b**-Pikrat dargestellt, Ausbeute 0,3 g, Schmp. 182° (aus *EtOH*).

Die aus **18** · HCl dargestellten Salze **9b** und **9b**-Pikrat sind laut Schmp., Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren ident mit den aus **8b** · HCl dargestellten Produkten **9b** und **9b**-Pikrat.

8. 3,4-Dihydro-3-methyl-4-phenyl-6-(*p*-tolyl)-2(1*H*)-pyrimidinthion (**10c**)

In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Natronkalkrohr wird eine NaOEt-Lösung aus 1,15 g Na (50 mmol) und 200 ml abs. *EtOH* bereitet. Zur Lösung gibt man 44,44 g (200 mmol) 4'-Methylchalkon **1c** und 18,02 g (200 mol) Thioharnstoff und erhitzt am Ölbad unter Rühren und Rückfluß 4 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird mit konz. wäßr. HCl neutralisiert, wobei sich ein Harz abscheidet. Das Harz wird abgetrennt und mit *EtOH* durchgerieben. Man saugt die gebildeten Kristalle ab und erhält nach Umkristallisieren aus *EtOH* 16 g **10c** in Form von hellbeigen farbigen Nadeln; Schmp. 173° . DC (FM III): $hRf = 56$.

$C_{18}H_{18}N_2S$ (294,42). Ber. C 73,43 H 6,16 N 9,52 S 10,89.

Gef. C 73,34 H 6,01 N 9,47 S 10,95.

IR: 3 200 (m), 1 680 (s), 1 530 (s), 1 480 (s), 1 403 (m), 1 272 (s), 1 110 (s).

NMR (90 MHz, CDCl_3): CH_3 (Tolylrest) 2,32^s; $\text{CH}_3\text{—N}^3$ 3,26^s; C^4H und C^5H 5,13^s; *m*- bzw. *o*-ständige Protonen des *p*-Tolylrestes (äquivalente AB-Systeme mit $J = 9$ Hz) 7,17^d und 7,28^d; C_6H_5 7,32^s; N^1H 7,75^b ppm.

9. 3,4-Dihydro-3-methyl-4-phenyl-6-(*p*-tolyl)-2(1*H*)-pyrimidinon (**12c**)

a) Darstellung von **12c** aus 4'-Methylchalkon **1c** [mit 3-Methylamino-3-phenyl-1-(*p*-tolyl)-1-propanon (**11c**) als Zwischenprodukt]: In einen 1 l Erlenmeyerkolben werden 22,2 g (0,1 mol) 4'-Methylchalkon in 100 ml Ether und 310 g (4 mol) einer 40%igen wäßrigen Lösung von Methylamin eingebracht. Man rührt im verschlossenen Gefäß 2 Tage, gibt 100 ml Ether zu, schüttelt und trennt die Phasen. Die etherische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei **11c** als Öl zurückbleibt. Der ölige Rückstand wird in ca. 100 ml H_2O suspendiert, unter Kühlung mit Eisessig neutralisiert und mit 8,1 g (0,1 mol) KOCN versetzt. Nach 2 h Rühren bei 20° scheidet sich ein Harz ab. Man trennt dieses ab und erhält nach Anreiben mit *EtOH* 6,5 g **12c**. Farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 223°, DC (FM III): $hRf = 50$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (278,36). Ber. C 77,67 H 6,52 N 10,06.

Gef. C 77,80 H 6,37 N 10,14.

IR: 3 210 (m), 1 677/1 660/1 645 (m/s/m), 1 490 (s), 1 450/1 435 (s/s), 1 280/1 267 (m/m).

NMR (60 MHz, CDCl_3): CH_3 (Tolylrest) 2,31^s; $\text{CH}_3\text{—N}^3$ 2,80^s; C^4H und C^5H 4,99^s; *m*- und *o*-ständige Protonen des *p*-Tolylrestes 7,13^d und 7,32^d ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,30^s ppm.

b) Darstellung von **12c** aus dem Pyrimidinthion **10c**: In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden unter Erhitzen und Rühren (Magnetrührer mit Ölbad) 3 g (10,2 mmol) Pyrimidinthion **10c** in 30 ml *EtOH* gelöst und in der Hitze langsam mit 20 ml 30%igem wäßrigen H_2O_2 versetzt. Man rührt weitere 6 h bei 30—40° und läßt über Nacht stehen, wobei ein Niederschlag ausfällt. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus *EtOH* werden 1,3 g **12c** vom Schmp. 223° erhalten. Das aus **10c** dargestellte Produkt **12c** ist laut Schmp., IR- und NMR-Spektrum ident mit dem unter 9a) beschriebenen (aus **1c** bzw. **11c** dargestellten) **12c**.

10. 3,4-Dihydro-3-methyl-2-methylthio-4-phenyl-6-(*p*-tolyl)-2(1*H*)-pyrimidinyliumjodid (**13c** · HI)

In einem 500 ml-Erlenmeyerkolben werden 13 g (44 mmol) Pyrimidinthion **10c** in 250 ml CHCl_3 gelöst und mit 18,8 g (133 mmol) Methyljodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei 20° gerührt, wobei rohes **13c** · HI ausfällt. Nach Absaugen des Niederschlages, Waschen mit Ether und Umkristallisieren aus *EtOH* erhält man 18 g **13c** · HI. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 175°, DC (FM III): $hRf = 28$.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} \cdot \text{HI}$ (436,36). Ber. C 52,30 H 4,85 N 6,42 S 7,35.

Gef. C 52,14 H 4,84 N 6,49 S 7,61.

IR: 2 920 (m), 1 663 (m), 1 565 (s), 1 500 (s), 1 450 (m), 1 285 (m) cm^{-1} .

NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): CH_3 (Tolylrest) 2,30^s; $\text{CH}_3\text{—S}$ 2,55^s; $\text{CH}_3\text{—N}^3$ 2,92^s; NH 3,33^b; C^4H und C^5H (AB-System mit $J = 5$ Hz) 5,21^d und 5,61^d; *m*- und *o*-ständige Protonen des *p*-Tolylrestes 7,16^d und 7,68^d ($J = 8$ Hz); C_6H_5 7,36^s ppm.

11. *1,6-Dihydro-1-methyl-6-phenyl-4-(p-tolyl)-2-pyrimidinamin-hydrojodid (14c·HI) und 14c-Base*

a) **14c·HI**: In einem 500 ml Zweihalskolben mit Einleitrohr und Rückflußkühler mit Ableitrohr werden 16 g (36,7 mmol) Methylthiopyrimidin-hydrojodid **13c·HI** in 150 ml Propanol gelöst. Man erhitzt im Ölbad am Magnetrührer und leitet unter Rühren und Rückfluß 6 h NH_3 -Gas durch die Lösung. Das Lösungsmittel wird im Vakuum verdampft und der harzige Rückstand mit Essigester/Ether angerieben. Man reinigt das erhaltene Kristallinat durch Umfällen aus *EtOH* mit Ether und erhält 6,7 g **14c·HI**. Farblose Kristalle vom Schmp. 207° , DC (FM III): $hRf = 28$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot \text{HI}$ (405,28). Ber. C 53,35 H 4,97 N 10,37.

Gef. C 52,82 H 4,95 N 10,21.

IR: 3450—3050 (s), 1680 (w), 1645 (s), 1625 (m), 1550 (s), 1455 (m), 1108 (s).

NMR (60 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): CH_3 (Tolylrest) 2,38^s; $\text{CH}_3\text{—N}$ 3,03^s; C^4H und C^5H 5,39^d und 5,61^d ($J \sim 5$ Hz); 10ArH 7,1—7,7; NH_2 , NH 7,7—8,7 ppm.

b) **14c-Base**: Man bereitet aus 0,62 g (27,1 mmol) Na und 50 ml abs. *EtOH* eine NaOEt -Lösung, gibt dazu unter Rühren 11 g (27,1 mmol) Pyrimidinaminhydrojodid **14c·HI**, verdampft das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene und reibt den Rückstand mit H_2O durch. Das gebildete Kristallinat wird getrocknet und mit Essigester/Ether gewaschen, wobei man 6 g reines **14c** erhält. Farbloses Pulver vom Schmp. 175° , DC (FM III): $hRf = 24$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3$ (277,37). Ber. C 77,95 H 6,90 N 15,15.

Gef. C 77,32 H 6,77 N 14,92.

IR: 3480 (m), 3310 (w), 1648/1630 (s/s), 1530 (s), 1450 (m), 1405 (m), 1345 (s), 1175 (m).

NMR (90 MHz, CDCl_3 — $\text{DMSO}-d_6$): CH_3 (Tolylrest) 2,32^s; $\text{CH}_3\text{—N}$ 2,82^s; C^4H und C^5H 4,96^d und 5,24^d ($J = 5$ Hz); *m*- und *o*-ständige Protonen des Tolylrestes 7,12^d und 7,61^d ($J = 8$ Hz); C_6H_5 und NH_2 7,3—7,5 ppm.

12. *1,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-6-phenyl-4-(p-tolyl)-2-pyrimidinamin-hydrochlorid (15·HCl) und 15-Base*

a) **15·HCl** (aus **14c**): 5,4 g (19,5 mmol) Dihydropyrimidinamin **14c** werden in 200 ml *MeOH* gelöst und mit ethanol. HCl auf $\text{pH} = 1$ eingestellt. Danach wird das Gemisch wie unter 5a) beschrieben, unter Verwendung von 1,4 g Pd (5%)/ Al_2O_3 als Katalysator, hydriert (6 h) und aufgearbeitet. Beim Anreiben des Eindampfrückstandes mit Essigester werden 5,6 g **15·HCl** erhalten. Nadeln vom Schmp. 229° aus Isopropanol, DC (FM III): $hRf = 34$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (315,85). Ber. C 68,45 H 7,03 N 13,30 Cl 11,22.

Gef. C 68,33 H 6,91 N 13,12 Cl 10,93.

IR: 3300 (w), 3120 (m), 1651 (s), 1622 (s), 1590 (m), 1575 (m), 1450 (m), 1340/1335 (m/m).

NMR (60 MHz, CDCl_3): CH_3 (Tolylrest) 2,30^s; C^5H_2 1,70—2,50; $\text{CH}_3\text{—N}$ 2,95^s; C^4H und C^6H 4,45—5,0; 9ArH 7,0—7,55; NH_2 8,05^b, NH 8,70^b ppm.

b) **15-Base**: Die Verbindung fällt als Nebenprodukt bei der Umsetzung von **15·HCl** mit **1b** an; siehe 13). Schmp. 181° (aus Toluol); DC (FM III): $hRf = 29$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (279,39). Ber. C 77,38 H 7,58 N 15,04.

Gef. C 77,12 H 7,47 N 14,80.

IR: 3470 (m), 3310 (w), 1658 (s), 1630 (s), 1592/1572 (s/w), 1508 (m), 1408/1390 (m/m), 1328/1318 cm^{-1} (m/m).

NMR (60 MHz, CDCl_3): CH_3 (Tolylrest), 2,30^s; C^5H_2 1,70—2,50; $\text{CH}_3\text{—N}$ 2,70^s; C^4H und C^6H 4,38^{dd} ($J = 11 \text{ Hz}$, 4 Hz) und 4,42^{dd} ($J = 12 \text{ Hz}$, 4 Hz); 10 *ArH*, NH_2 7,1—7,4 ppm.

13. *3,4,6,9-Tetrahydro-1-methyl-2,8-diphenyl-4,6-bis(p-tolyl)-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-ylumchlorid (16·HCl) aus 15·HCl (Nebenprodukt: 15-Base)*

4,5 g (14,24 mmol) Tetrahydropyrimidinaminhydrochlorid **15**·HCl werden in eine aus 0,33 g Na (14,24 mmol) und 30 ml *EtOH* bereitete *NaOEt*-Lösung unter Rühren eingebracht, das NaCl abfiltriert und die Lösung in einem 100 ml Rundkolben eingedampft. Zum Rückstand von **15**-Base gibt man 3,16 g (14,24 mmol) 4-Methylchalkon **1b** und 40 ml Toluol und erhitzt 17 h unter Rückfluß und Rühren (Magnetrührer mit Ölbad). Nach dem Abkühlen fällt zunächst 1 g rohe **15**-Base an, die abfiltriert und aus Toluol umkristallisiert wird. Ausbeute 0,8 g, Eigenschaften und Spektren siehe 12 b). Das Filtrat des rohen **15** wird eingedampft, mit ethanol. HCl auf $pH = 1$ gebracht, neuerlich eingedampft und der harzige Rückstand mit Isopropanol/Essigester/abs. Ether angerieben. Nach 2tägigem Stehen bei -15° saugt man den Niederschlag von **16**·HCl ab und wäscht mit Ether. Farbloses Pulver vom Schmp. 210° (Zers. ab 200°), Ausb. 2,8 g. DC (FM III): $hRf = 40$.

$\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (520,11). Ber. C 78,52 H 6,59 N 8,08 Cl 6,81.
Gef. C 78,61 H 6,58 N 7,99 Cl 6,70.

IR: 1672 (w), 1648 (w), 1618 (s), 1572 (m), 1532 (s), 1508 (m), 1448 cm^{-1} (m).

NMR (60 MHz, CDCl_3): 2CH_3 (Tolylreste in Position 4 und 6) 2,32^s und 2,36^s; C^3H_2 2,0—2,7; $\text{CH}_3\text{—N}$ 3,48^s; C^2H und C^4H 4,4—5,0; C^6H und C^7H 4,88^d und 5,45^d ($J = 5 \text{ Hz}$); 16 *ArH*, NH 6,9—7,5; 2 *ArH* (*o*-ständige Protonen von $\text{C}_6\text{H}_5\text{—C}^8$) 7,5—7,8 ppm.

14. *3,4,6,7,8,9-Hexahydro-1-methyl-2,8-diphenyl-4,6-bis(p-tolyl)-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-9a(1H)-ylumchlorid (18·HCl) und -pikrat (18-Pi)*

2,2 g (4,23 mmol) **16**·HCl werden in 100 ml *MeOH* unter Verwendung von 0,7 g Pd (5%)/ Al_2O_3 als Katalysator wie bei 5 a) beschrieben hydriert (12 h) und aufgearbeitet. Das erhaltene Harz wird mit abs. Ether digeriert, wobei sich ein amorphes Pulver von **18**·HCl abscheidet. Ausbeute 2,2 g.

1,9 g des rohen **18**·HCl wurden direkt zu **9b** methyliert, vgl. 7 a).

18b-Pi: Man setzt 0,3 g des rohen **18**·HCl mit 0,5 g Pikrinsäure in 10 ml *EtOH* wie üblich zu einem Pikrat um.

Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 165°, Ausbeute 0,4 g.

$\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (714,78). Ber. C 67,22 H 5,36 N 11,75.
Gef. C 66,99 H 5,18 N 11,60.

IR: 1630 (s), 1610/1595 (m/s), 1580 (w), 1550 (s), 1510 (m), 1492 (m), 1362 (m), 1308 (s), 1263 (s).

NMR (60 MHz, $DMSO-d_6$): C^3H_2 und C^7H_2 1,5—2,7; $2CH_3$ (Tolylreste) 2,3^s; CH_3-N 2,85^s; C^2H , C^4H , C^6H , C^8H 4,1—4,8; 18 ArH + NH 6,8—7,6 (mit Singulets bei 7,06 und 7,22 ppm); 2 ArH (Pikrinsäure) 8,60^s ppm.

Literatur

- ¹ *Wendelin W., Harler A.*, Monatsh. Chem. **106**, 1479 (1975).
- ² *Wendelin W., Harler A.*, Monatsh. Chem. **107**, 133 (1976).
- ³ Über den Einfluß verschiedener Substituenten auf die Stabilität von Dihydropyrimidinaminen des Typs **2** wird in Kürze berichtet.
- ⁴ *Wendelin W.*, Monatsh. Chem. **105**, 382 (1974).
- ⁵ *Zigeuner G., Bayer M., Paltauf F., Fuchs E.*, Monatsh. Chem. **98**, 22 (1967), stellten **10 a** analog dar, führten aber keinen Strukturbeweis durch.
- ⁶ Ähnliche Überführungen von Pyrimidinthionen in Pyrimidinone hatten zuvor z. B. *Zigeuner et al.*⁵ durchgeführt.
- ⁷ Die Darstellung von **11 c** erfolgte analog wie jene von **11 a**; vgl. *Brienne M. J., Fouquey C., Jaques J.*, Bull. Soc. Chim. France **1969**, 2395.
- ⁸ Ähnliche Pyrimidinonsynthesen wurden bereits mehrfach beschrieben, vgl. z. B. *Zigeuner G., Fuchs E., Galatik W.*, Monatsh. Chem. **97**, 43 (1966) und *Hardtmann G. E., Kathawala F. G.*, Schweizer Patent 539048, Chem. Abstr. **79**, 115611 (1973). Die zuletzt genannten Autoren beschreiben im Schweizer Patent 539051, Chem. Abstr. **79**, 115610 (1973), auch die Darstellung verschiedener 3,4-Dihydro-3-*R*-2(1*H*)-pyrimidinthione des Typs **10** aus Alkylthioharnstoff und Chalkonen.
- ⁹ Zur Entwicklung von Malachitgrün als Sprühmittel siehe *Wendelin W., Kern W.*, Monatsh. Chem. **110**, 861 (1979).
- ¹⁰ *Hanzlik V., Bianchi A.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **32**, 2283 (1899).
- ¹¹ *Kostanecki S., Rossbach R.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2246 (1896).
- ¹² *Weygand C., Strobelt F.*, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 1839 (1935).
- ¹³ *Sterling Drug Inc.*, Brit. 1 147 760; Chem. Abstr. **71**, 49967 (1969).