

telt. Die salzsaure Phase wird erneut alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mit wenig Aceton versetzt und mit äthanol. HCl angesäuert. Im Kühlschrank fällt allmählich ein weißer Kristallbrei aus, der aus Äthanol : Aceton = 2 : 1 umkristallisiert wird. Schmp. siehe Tab. 2.

Tab. 2

Verb. Nr.	Summenformel	MG	Analyse Ber.:			Gef.:		
			C	H	N	C	H	N
7	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOCl}$	213,7	61,81	7,55	6,55	62,04	7,53	6,44
8	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NOCl}$	226,6	63,55	8,01	6,28	63,40	8,10	6,11
9	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOCl}$	255,8	65,74	8,67	5,48	65,16	8,69	5,59
10	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOCl}$	241,7	64,58	8,34	5,79	64,19	8,28	5,67

Verbindung 7 ist identisch mit 2.

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, An der Immenburg, 53 Bonn-Endenich

[Ph 860]

Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 351–360 (1978)

Alfred Kreutzberger*) und Swanhild Leyke-Röhling

Analgetika, 5. Mitt.¹⁾

2-(Äthylamino)-pyrimidine

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 31. Mai 1977)

Der zu 2-(Äthylamino)pyrimidinen 3 führenden Cyclisierung des Äthylguanidins (1) sind sowohl aliphatisch (2a–e) als auch heterocyclisch (2f und g), carbocyclisch aromatisch (2h und i) und mittelständig (2j und k) substituierte β -Diketone zugänglich.

* Als Teil eines Referates vorgetragen auf dem 37. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften der Fédération Internationale Pharmaceutique, Den Haag/Niederlande, September 1977.

1 4. Mitt.: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, *Arzneim.-Forsch.*, im Druck.

Analgesics, V: 2-(Ethylamino)pyrimidines

Ethylguanidine (**1**) was reacted with the aliphatically substituted β -diketones **2a–e** and with β -diketones carrying heterocyclic (**2f** and **g**), aromatic (**2h** and **i**) and centrally positioned (**2j** and **i**) substituents. In each case cyclisation led to a 2-(ethylamino)pyrimidine **3**.

Innerhalb der Pharmakagruppe der Analgetika nehmen eine exocyclische stickstoffhaltige Gruppe tragende Heterocyclen, wie das 4-Aminoantipyrin^{2,3)} oder das Aminophenazon^{4,5)} eine auffallende Stellung ein. Hiervon wiederum hebt sich der markante analgetische Effekte auslösende Strukturtyp der N-mono-substituierten Aminoheterocyclen ab, dem Vertreter wie der als Glafenin bekannte N-(7-Chlor-4-chinoly)-anthranilsäure-2,3-dihydroxypropylester^{6,7)}, die Nifluminsäure genannte 2-(3-Trifluormethylanylino)nicotinsäure^{8,9)} und das Isopyrin¹⁰⁾ angehören. Schließlich ließ das häufige Auftreten von N-enthaltenden Sechsringen in analgetischen Wirkstoffen, wie im Nicopyron¹¹⁾, die Erarbeitung einer allgemeinen Darstellungsweise von 2-(Monoäthylamino)pyrimidinen nach dem Ringschlußprinzip als ein anstrebenswertes Syntheseziel erscheinen.

Realisierung fand diese Konzeption in Anlehnung an unsere Untersuchungen über Ringschlußreaktionen an Amidinstrukturen^{12–14)} durch Kondensation des Äthylguanidins (**1**) mit β -Diketonen **2**. Unter Reaktionsbedingungen, die auch bei der Synthese von 4-Äthyl-2-(diäthylamino)-6-methylpyrimidin¹⁾ zum Ziele geführt hatten, nämlich 15proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung in äthanolisch-ätherischem Reaktionsmilieu, gelang die Kondensation von **1** mit 2,4-Pentandion (**2a**) und 2,4-Hexandion (**2b**). Bei Einsatz weiterer Reaktionspartner **2** zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit optimaler Ausbeuten vom Kondensationsmittel. So begünstigt 30proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung die Einführung größervolumiger und verzweigt-kettig aliphatischer Reste in den Pyrimidinring, wie an der Kondensation von **1** mit 4,6-Nonandion (**2c**), 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (**2d**) und 6-Methyl-2,4-heptandion (**2e**) gezeigt werden konnte.

2 B. B. Brodie und J. Axelrod, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **99**, 171 (1950).

3 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **307**, 836 (1974).

4 W. Filehne, *Z. Klin. Med.* **32**, 572 (1897).

5 W. Krohs und O. Hensel, *Pyrazolone und Dioxypyrazolidine*, S. 53, Editio Cantor, Aulendorf i. Württ. 1961.

6 M. Peterfalvi, D. Branceni, G. Azadian-Boulanger, L. Chiffot und R. Jequier, *Med. Pharmacol. Exptl.* **15**, 254 (1966).

7 J. R. Boissier und J. Fichelle-Pagny, *Thérapie* **22**, 149 (1967).

8 C. Hoffmann und A. Faure, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1966**, 2316.

9 J. R. Boissier, J. Fichelle-Pagny und Z. Horakova, *Thérapie* **22**, 157 (1967).

10 W. Schoetensack, G. Richarz und P. Bischler, *Arzneim.-Forsch.* **10**, 665 (1960).

11 O. Eichler und J. Staib, *Arzneim.-Forsch.* **9**, 132 (1959).

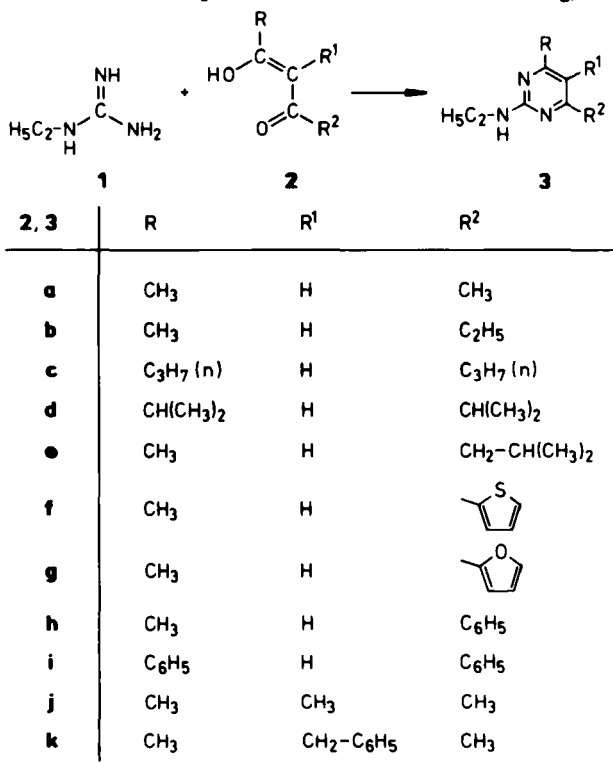
12 A. Kreutzberger, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6019 (1959).

13 A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **304**, 674 (1971).

14 A. Kreutzberger und R. Schücker, *Arzneim.-Forsch.* **25**, 709 (1975).

Die Gegenwart von fünfgliedrigen Heterocyclen in einer Reihe von analgetischen Wirkstoffen, wie 3-Dimethylamino-2-methyl-1,1-bis(2-thienyl)-1-propen¹⁵⁾ und 4-Äthoxy-4-(2-furyl)-3-methyl-1-(2'-phenäthyl)piperidin¹⁶⁾, legte ferner die zusätzliche Einbeziehung solcher Ringsysteme in den entwickelten Verbindungstyp nahe. Aus diesen Untersuchungen sind das 2-Äthylamino-4-methyl-6-(2-thienyl)- (3f) und das 2-Äthylamino-6-(2-furyl)-4-methylpyrimidin (3g) hervorgegangen. Sowohl bei diesen zu heterocyclische Reste tragenden Pyrimidinen führenden Kondensationen als auch bei den Umsetzungen, die Pyrimidine mit carbocyclisch-aromatischen Substituenten liefern, wie 2-Äthylamino-4-methyl-6-phenyl- (3h) und 2-Äthylamino-4,6-diphenylpyrimidin (3i), erwies sich 30proz. wäBr. Kaliumcarbonatlösung in Äthanol/-Äther als geeignetstes Reaktionsmedium.

Die Cyclisierung von **1** mit den mittelständig substituierten β -Diketonen 3-Methyl- (**2j**) und 3-Benzyl-2,4-pentandion (**2k**) verlief am glattesten bei Einsatz eines Gemisches von 30proz. wäBr. Kaliumcarbonatlösung/Äthanol/Äther.



15 Tanabe Drug (Erf. N. Sugimoto, S. Saido und S. Oshiro), Japan. Pat. 3922 (28. Mai 1956); C. A. 51, 16563c (1957).

16 A. F. Casy, A. H. Beckett und N. A. Armstrong, Tetrahedron 16, 85 (1961).

Durch spektroskopische Untersuchungen wird der Strukturtyp der substituierten 2-(Äthylamino)pyrimidine (3) untermauert. So findet sich in den IR-Spektren bei 3430 cm^{-1} die Absorptionsbande der N-H-Valenzschwingungen der sekundären Aminogruppe, wengleich diese Bande mitunter unscharf erscheint, da sekundäre Amine schwächer absorbieren als primäre. Um 3050 cm^{-1} liegen die C-H-Valenzschwingungen der Aromaten (3f–i und k), unter denen das Furan bei höherer Wellenzahl, nämlich bei 3110 cm^{-1} , absorbiert. Für die aliphatischen und aromatischen Alkylgruppen treten in der Regel eine starke Bande, die durch eine Schulter verbreitert sein kann, und ein oder zwei weniger intensive Banden auf. Es handelt sich hier um die asymmetrischen C-H-Valenzschwingungen der Methylgruppen bei 2960 cm^{-1} , die asymmetrischen C-H-Valenzschwingungen der Methylengruppen zwischen 2930 und 2920 cm^{-1} und die symmetrischen C-H-Valenzschwingungen der Methyl- und Methylengruppen, die um 2865 cm^{-1} absorbieren.

Bei den N-H-Deformationsschwingungen im Bereich von 1650 bis 1550 cm^{-1} kann eine genaue Zuordnung nicht vorgenommen werden, da hier auch die C=C- und C=N-Valenzschwingungen zu finden sind, die durch den Pyrimidinring oder substituierte Aromaten hervorgerufen werden. Banden zwischen 1465 und 1430 cm^{-1} sind auf die asymmetrischen C-H-Deformationsschwingungen der Methylgruppen und symmetrischen C-H-Deformationsschwingungen (scissoring) der Methylengruppen zurückzuführen.

Substitution durch Isopropyl- und Isobutylgruppen (3d und e) ist belegbar durch die infolge Frequenzabstoßung auftretende Spaltung in Dubletts. In den Bereich um 1300 cm^{-1} fallen die C-H-Deformationsschwingungen (wagging und twisting) der Methylengruppen.

Die C-H-Deformationsschwingungen der aromatischen Verbindungen in-plane (rocking) zwischen 1300 und 1000 cm^{-1} und die C-N-Valenzschwingungen von 1145 bis 1130 cm^{-1} überlagern sich. In dem Bereich unter 1000 cm^{-1} absorbieren die C-H-Deformationsschwingungen out-of-plane der Aromaten, die C-H-Deformationsschwingungen (rocking) der Methylengruppen und die N-H-Deformationsschwingungen (wagging) der sekundären Amine. Auffällig ist in dem Spektrenbild bei Substitution des Pyrimidinringes mit Furan (3g) eine starke Bande um 730 cm^{-1} für die C-H-Deformationsschwingungen.

Bei den als Salze vorliegenden 2-(Monoäthylamino)pyrimidinen wird die Bande der N-H-Valenzschwingungen infolge der Protonierung nach tieferer Wellenzahl verschoben, nämlich von 3400 nach etwa 3300 cm^{-1} unter Verbreiterung.

Strukturtyp 3 läßt sich ferner durch die Kernresonanzspektren charakterisieren. Die Äthylgruppe am exocyclischen Stickstoff in 2-Stellung manifestiert sich durch ein von der Methylgruppe hervorgerufenes Triplet um 1.2 ppm sowie ein auf die Methylengruppe zurückzuführendes Quartett um 3.5 ppm . Bei den untersuchten Verbindungen kann nachgewiesen werden, daß wegen der Nähe des Wasserstoffatoms am exocyclischen Stickstoff eine Kopplung zwischen der Methylengruppe und dem Wasserstoffatom stattfindet, wodurch das Quartett aufgespalten wird und die dazugehörige Kopplungskonstante $J = 6\text{ Hz}$ beträgt. Die Kopplungskonstante der Signale der Äthylgruppe entspricht mit $J = 7\text{ Hz}$ dem typischen Wert für die Kopplung vicinaler Protonen an einer frei rotierenden Wasserstoffkette.

Das durch das Wasserstoffatom am exocyclischen Stickstoff hervorgerufene Signal bildet ein breites, manchmal schwer erkennbares Singulett zwischen 3.5 und 5.5 ppm . Durch Austausch mit Deuterium verschwindet dieses Signal, und auch die Kopplung mit der Methylengruppe findet nicht mehr statt. Das Wasserstoffatom des Pyrimidinringes in 5-Stellung zeigt ein scharfes Singulett zwischen 6 und 7 ppm .

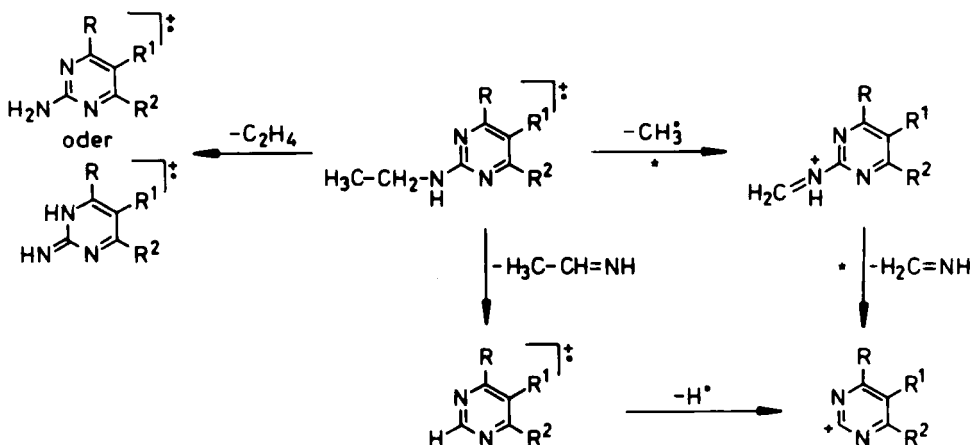
Weitere Anhaltspunkte zur Struktursicherung der synthetisierten 2-(Monoäthylamino)pyrimidine **3** ergeben sich aus den Massenspektren (Abb. 1). Der durch die Abspaltung eines Methylradikals gebildete Peak, der zugleich den Basispeak für die kurzketzig substituierten Verbindungen darstellt, ist durch einen metastabilen Übergang belegbar. Bei 2-(Monoäthylamino)pyrimidinen mit mindestens einer Methylgruppe in 4-, 5- oder 6-Stellung findet weiterer Abbau durch Eliminierung von $\text{CH}_2=\text{NH}$ statt (belegbar durch einen metastabilen Übergang). Zu demselben Bruchstück führt der Verlust von $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ und die anschließende Abspaltung eines Wasserstoffradikals.

Alle untersuchten Verbindungen, mit Ausnahme desjenigen Pyrimidinderivates, das eine Isobutylgruppe als Substituenten trägt, spalten die Äthylengruppe am exocyclischen Stickstoff ab, beweisbar durch einen metastabilen Übergang.

Ein in 2-Stellung unsubstituierter Pyrimidinring wird durch Eliminierung des gesamten Substituenten, der $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ -Gruppe, erhalten, wobei das Wasserstoffatom der Methylengruppe an den Ring gewandert ist. Dieser Abbauschritt kann in den vorliegenden Spektren nicht durch einen metastabilen Übergang belegt werden, der dazugehörige Peak zeigt jedoch relativ große Intensität¹⁷⁾.

2-(Monoäthylamino)pyrimidine **3** mit großvolumigen Substituenten, wie Propyl-, Isopropyl- und Isobutylgruppen, zeigen als charakteristischen Abbau die *McLafferty*-Umlagerung, durch die hier auch der Basispeak gebildet wird.

Die Eliminierung eines Wasserstoffatoms ($\text{M}^+ - 1$) und Ringbildung mit einem Pyrimidinstickstoff treten zusätzlich als Abbauschritte bei den großvolumig substituierten Verbindungen **3c**, **d** und **e** auf.



17 T. Nishiwaki, Tetrahedron Lett. 22, 3117 (1966).

Der chemische Strukturbeweis liegt in der Identität der nach vorliegendem Verfahren dargestellten Verbindung **3a** mit einer nach dem Aminolyseprinzip gewonnenen Substanzprobe **3a**¹⁸⁾.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der Süddeutsche Kalkstickstoff-Werke AG, Trostberg, für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, umkorr. – ¹H-NMR: Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian-CH 7. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2-(Äthylamino)-4,6-dimethylpyrimidin (**3a**)

8,7 g (71 mmol) Äthylguanidin-hydrochlorid (**1**) und 10 g (100 mmol) 2,4-Pentandion (**2a**) werden in einem Gemisch von 15proz. wäßr. Kaliumcarbonatlösung, Äthanol und Äther (50+40+50 ml) gelöst und 36 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Ausschütteln der organischen Phase mit Äther und Konzentrieren des ätherischen Extrakts wird die zurückbleibende ölige Flüssigkeit i. Vak. destilliert. **3a** kristallisiert während der Destillation bei 0.01 Torr und kann durch Wiederholung dieser Prozedur weiter gereinigt werden. Ausb. 0.9 g (8.4 %); Beginn des Sinterns 61°, Schmp. 66–68°; farblose, glänzende Plättchen. Keine Depression des Misch-Schmp. mit einer nach anderem Verfahren¹⁸⁾ hergestellten Substanzprobe.

IR (KBr): 3250 (NH); 2960, 2920 (CH₃, CH₂); 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃ der Äthylgruppe); 2.28 (s, 6H, 4,6-CH₃); 3.46 (dq, 2H, J_{CH₂-NH} = 5.5 Hz⁺), J_{CH₂-CH₃} = 7 Hz, CH₂): ca. 4.98⁺⁺) (s, 1H, NH); 6.28 (s, 1H, 5-H); ⁺) verschwindet nach Zugabe von D₂O, ⁺⁺) tauscht mit D₂O aus. – MS (70 eV): m/e = 151 (53 %, M⁺); 136 (100 %, – CH₃, m* ber. 122.49, m* gef. ca. 122.5); 123 (69 %, – C₂H₄, m* ber. 100.19, m* gef. 100.1); 108 (38 %, – N-C₂H₅, m* ber. 77.25, m* gef. 77.0); 107 (32 %, – CH₃, – CH₂NH, m* ber. 84.18, m* gef. 84.1). C₈H₁₃N₃ (151.2) Ber.: C 63.54 H 8.67 N 27.79; Gef.: C 62.73 H 8.52 N 27.83.

3a-Pikrat: Die Base wird in wenig Äthanol mit alkoholischer gesättigter Pikrinsäurelösung zum Sieden erhitzt. Während des Erkaltes fallen kleine zitronengelbe, stumpfe Nadeln aus, die mit Äther gewaschen werden. Keine Depression des Misch-Schmp. mit einer auf anderem Wege¹⁸⁾ dargestellten Substanzprobe. Schmp. 156°. C₈H₁₃N₃ · C₆H₃N₃O₇ (380.3) Ber.: C 44.21 H 4.24 N 22.10; Gef.: C 44.20 H 4.26 N 22.37.

6-Äthyl-2-(äthylamino)-4-methylpyrimidin (**3b**)

Analog **3a** werden 6.15 g (50 mmol) **1** und 5.7 g (50 mmol) 2,4-Hexandion (**2b**) 18 h bei Raumtemp. gerührt und nach Aufarbeitung i. Vak. destilliert. Ausb. 0.8 g (9.7 %); Sdp._{0.01} 69°; n_D²⁰ 1.5268; gelbliche Flüssigkeit.

IR (CHCl₃): 3430 (NH); 2965, 2870 (CH₃, CH₂); 1545 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₃ der Äthylaminogruppe); 1.23 (t, 3 H,

18 D. J. Brown und J. M. Lyall, Austr. J. Chem. 17, 794 (1964).

$J = 7.5 \text{ Hz}$, 6-CH₃); 2.29 (s, 3H, 4-CH₃); 2.56 (q, 2H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 6-CH₂); 3.48 (dq, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.5 \text{ Hz}^+$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7 \text{ Hz}$, CH₂ der Äthylaminogruppe); ca. 5.12^{++} (s, 1H, NH); 6.3 (s, 1H, 5-H); $^+$ verschwindet nach Zusatz von D₂O, $^{++}$ tauscht mit D₂O aus. – MS (70 eV): $m/e = 165$ (52 %, M⁺); 150 (100 %, – CH₃, m* ber. 136.36, m* gef. ca. 136.5); 137 (49 %, – C₂H₄, m* ber. 113.75, m* gef. 113.7); 122 (43 %, – N-C₂H₅); 121 (30 %, – CH₃, – CH₂NH, m* ber. 97.61, m* gef. 97.54). C₉H₁₅N₃ (165.2) Ber.: C 65.42 H 9.15 N 25.43; Gef.: C 65.51 H 9.57 N 23.75.

3b-Pikrat: Analog **3a**. Gelbe mikrokristalline Substanz, Schmp. 111.5°. C₉H₁₅N₃ · C₆H₃N₃O₇ (394.3) Ber.: C 45.69 H 4.60 N 21.31; Gef.: C 45.69 N 21.41.

2-(Äthylamino)-4,6-di-(*n*-propyl)-pyrimidin (**3c**)

Zu 6.15 g (50 mmol) **1** werden 50 ml 30proz. wäbr. K₂CO₃-Lösung gegeben. Nach Zutropfen von 7.8 g (50 mmol) 4,6-Nonandion (**2c**) wird in Äther/Äthanol (50+20 ml) 24 h gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei **3a**. Gelbe Flüssigkeit. Ausb. 1.5 g (14.5 %); Sdp._{0.01} 78°; n_D^{20} 1.5142. IR (CHCl₃): 3430 (NH); 2955, 2865 (CH₃, CH₂); 1545 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (t, je 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, 4,6-CH₃); 1.2 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, CH₃ der Äthylgruppe); 1.71 (m, je 2H, mittelständiges CH₂ der 4,6-Propylgruppen); 2.5 (t, je 2H, ringbenachbartes CH₂ der 4,6-Propylgruppen); 3.45 (dq, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 6 \text{ Hz}^+$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7 \text{ Hz}$, CH₂ der Äthylgruppe); ca. 4.93^{++} (s, 1H, NH); 6.25 (s, 1H, 5-H); $^+$ verschwindet nach Zusatz von D₂O, $^{++}$ tauscht mit D₂O aus. – MS (70 eV): $m/e = 207$ (23 %, M⁺); 206 (15 %, – H); 192 (50 %, – CH₃, m* ber. 178.09, m* gef. ca. 178); 179 (100 %, – C₂H₄, m* ber. 154.79, m* gef. 154.7); 164 (25 %, – N-C₂H₅); 151 (53 %, – C₂H₄, – C₂H₄, m* ber. 127.38, m* gef. 127.5). C₁₂H₂₁N₃ (207.3) Ber.: C 69.52 H 10.21 N 20.27; Gef.: C 69.53 H 10.21 N 20.52.

2-(Äthylamino)-4,6-di-isopropylpyrimidin (**3d**)

In dem Gemisch 30proz. wäbr. K₂CO₃/Äthanol/Äther (50+40+50 ml) werden 6.15 g (50 mmol) **1** und 7.8 g (50 mmol) 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (**2d**) zur Reaktion gebracht. Nach 36stdg. Rühren wird analog **3a** weiter gearbeitet. Hellgelbe Flüssigkeit. Ausb. 1.1 g (10.6 %); Sdp._{0.2} 78°; n_D^{20} 1.5076. IR (CHCl₃): 3430 (NH); 2960, 2865 (CH₃, CH₂, CH); 1545 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.2 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, CH₃ der Äthylgruppe); 1.21 (d, je 6H, $J = 6.5 \text{ Hz}$, CH₃ der 4,6-Isopropylgruppen); 2.75 (m, je 1H, 4,6-CH); 3.45 (dq, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.5 \text{ Hz}^+$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7 \text{ Hz}$, CH₂); ca. 4.93^{++} (s, 1H, NH); 6.25 (s, 1H, 5-H); $^+$ verschwindet nach Zugabe von D₂O, $^{++}$ tauscht mit D₂O aus. – MS (70 eV): $m/e = 207$ (43 %, M⁺); 206 (21 %, – H); 192 (100 %, – CH₃, m* ber. 178.09, m* gef. ca. 178); 179 (41 %, – C₂H₄, m* ber. 154.79, m* gef. 154.7); 164 (73 %, – N-C₂H₅); 151 (22 %, – C₂H₄, – C₂H₄, m* ber. 127.38, m* gef. 127.5). C₁₂H₂₁N₃ (207.3) Ber.: C 69.52 H 10.21 N 20.27; Gef.: C 69.25 H 10.05 N 20.23.

2-(Äthylamino)-6-isobutyl-4-methylpyrimidin (**3e**)

Innerhalb 18stdg. Reaktionszeit kondensieren 6.15 g (50 mmol) **1** und 5.3 g (37 mmol) 6-Methyl-2,4-heptandion (**2e**) in dem Lösungsmittelgemisch von **3d**. Die Base wird nach Ausschütteln und Vakuumdestillation gewonnen. Orangegelbe Flüssigkeit. Ausb. 0.6 g (8.4 %); Sdp._{0.01} 69°; n_D^{20} 1.5147. IR (CHCl₃): 3430 (NH); 2950, 2865 (CH₃, CH₂, CH); 1550 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C, C=N). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.93 (d, zweimal 3H, $J = 6 \text{ Hz}$, 6-CH₃); 1.2 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$, CH₃ der Äthylgruppe); 2.19 (m, 6-CH₂-CH); 2.28 (s, 3H, 4-CH₃); 3.45 (dq, 2H, $J_{\text{CH}_2\text{-NH}} = 5.5 \text{ Hz}^+$, $J_{\text{CH}_2\text{-CH}_3} = 7 \text{ Hz}$, CH₂ der Äthylgruppe); ca. 4.91^{++} (s, 1H, NH); 6.23 (s, 1H, 5-H); $^+$ ver-

schwindet nach Zugabe von D_2O , $^{++}$) tauscht mit D_2O aus. – MS (70 eV): $m/e = 193$ (12 %, M^+); 192 (8 %, – H); 178 (26 %, – CH_3 , m^* ber. 164.17, m^* gef. 164); 151 (100 %, – C_3H_6 , m^* ber. 118.14, m^* gef. 118.2); 123 (22 %, – C_3H_6 , – C_2H_4 , m^* ber. 100.19, m^* gef. 100.2). $C_{11}H_{19}N_3$ (193.3) Ber.: C 68.35 H 9.91 N 21.74; Gef.: C 68.04 H 10.15 N 20.93.
3e-Pikrat: Analog **3a**, kräftige gelbe, feine Nadeln. Schmp. 108.5°. $C_{11}H_{19}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (422.4) Ber.: C 48.34 H 5.25 N 19.90; Gef.: C 48.20 H 5.24 N 20.00.

2-(Äthylamino)-4-methyl-6-(2-thienyl)-pyrimidin (**3f**)

1.8 g (15 mmol) **1** werden mit 2.5 g (15 mmol) 1-(2-Thienyl)-1,3-butandion (**2f**) in dem unter **3c** angegebenen Lösungsmittelgemisch unter 21stdg. Rühren bei Raumtemp. zur Reaktion gebracht. Nach Extraktion mit Äther und Abziehen desselben wird durch Destillation i. Vak. nicht umgesetztes **2f** entfernt. Der nicht überdestillierte Rückstand wird nacheinander mit Äthanol, Aceton und Äther versetzt, filtriert und die Filtrate werden jeweils eingedampft. Das verbleibende dickflüssige Öl wird mehrfach in Äthanol gelöst und die Flüssigkeit eingedampft, bis die Base in rhombenförmigen Stäbchen auskristallisiert. Ausb. 0.5 g (15 %); Schmp. 101°. $C_{11}H_{13}N_3S$ (219.3) Ber.: C 60.24 H 5.98 N 19.16; Gef.: C 60.16 H 6.01 N 19.24.

3f-Perchlorat: **3f** wird in Äther mit 70proz. Perchlorsäure versetzt. Es bilden sich spontan farblose, matte Mikrokristalle, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 199.5°. IR (KBr): 3305, 3220 (NH); 2960 (CH_3 , CH_2); 1610, 1515 cm^{-1} (NH-Deform., C=C, C=N). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.26 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3 der Äthylgruppe); 2.37 (s, 3H, 4- CH_3); 3.53 (dq, 2H, $J_{CH_2-NH} = 5.5 Hz^+$, $J_{CH_2-CH_3} = 7 Hz$, CH_2); ca. 5.1 $^{++}$ (s, 1H, NH); 6.77 (s, 1H, 5-H); 7.15 (dd, 1H, 4'-H); 7.47 (d, 1H, 5'-H); 7.7 (d, 1H, 3'-H); $J_{3',5'} = 1.5$; $J_{3',4'} = 3.5$; $J_{4',5'} = 5 Hz$; $^{++}$) verschwindet nach Zusatz von D_2O , $^{++}$) tauscht mit D_2O aus. – MS (70 eV): $m/e = 219$ (84 %, M^+); 204 (100 %, – CH_3 , m^* ber. 190.03, m^* gef. ca. 190); 191 (60 %, – C_2H_4 , m^* ber. 166.58, m^* gef. 166.6); 176 (53 %, – $N-C_2H_5$); 175 (69 %, – CH_3 , – CH_2NH , m^* ber. 150.12, m^* gef. 150). $C_{11}H_{13}N_3S \cdot HClO_4$ (319.8) Ber.: C 41.32 H 4.41 N 13.14; Gef.: C 41.18 H 4.34 N 13.14.

2-(Äthylamino)-6-(2-furyl)-4-methylpyrimidin (**3g**)

1.8 g (15 mmol) **1** und 2.3 g (15 mmol) 1-(2-Furyl)-1,3-butandion (**2g**) werden in dem bei **3d** angegebenen Gemisch durch 18stdg. Rühren umgesetzt. Aufarbeitung entsprechend **3f**.

3g-Perchlorat: Analog **3f**. Ausb. 0.1 g (2.2 %); hellbraune Mikrokristalle; Schmp. 162°. IR (KBr): 3380 (NH); 2920 (CH_3 , CH_2); 1615, 1570 cm^{-1} (NH-Deform., C=C, C=N). – MS (70 eV): $m/e = 203$ (86 %, M^+); 188 (100 %, – CH_3 , m^* ber. 174.11, m^* gef. ca. 174); 175 (57 %, – C_2H_4 , m^* ber. 150.86, m^* gef. 150.6); 160 (50 %, – $N-C_2H_5$, m^* ber. 136.17, m^* gef. 136); 159 (25 %, – CH_3 , – CH_2NH , m^* ber. 134.47, m^* gef. 134.5). $C_{11}H_{13}N_3O \cdot HClO_4$ (303.7) Ber.: C 43.50 H 4.65 N 13.84; Gef.: C 42.16 H 4.62 N 14.12.

3g-Pikrat: Analog **3a**. Ausb. 0.4 g (6.2 %); Schmp. um 250° (Zers.).

1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 1.23 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3 der Äthylgruppe); ca. 2.57 (s, 1H, 4- CH_3); 3.54 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2); 6.87 (dd, 1H, 4'-H); 7.22 (s, 1H, 5-H); 7.63 (d, 1H, 3'-H); 8.17 (d, 1H, 5'-H); $J_{3',4'} = 3.5$; $J_{4',5'} = 2.0$; $J_{3',5'} = 0.8 Hz$. $C_{11}H_{13}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (432.4) Ber.: C 47.23 H 3.73 N 19.44; Gef.: C 47.30 H 3.69 N 19.50.

2-(Äthylamino)-4-methyl-6-phenylpyrimidin (**3h**)

Nach Zusatz von 4.0 g (25 mmol) 1-Phenyl-1,3-butandion (**2h**) zu der Lösung von 3.0 g (24 mmol) **1** in dem Gemisch, das bei **3d** verwendet wurde, wird analog **3f** verfahren. Reaktionsdauer 42 h.

3h-Perchlorat: Analog **3f**. Farblose Mikrokristalle. Ausb. 0.2 g (2.7 %); Schmp. 142.5°. IR (KBr): 3310 (NH); 1635, 1615, 1585 cm^{-1} (NH-Deform., C=C, C=N). – MS (70 eV): m/e = 213 (99 %, M^+); 198 (100 %, – CH_3 , m^* ber. 184.06, m^* gef. ca. 184); 185 (63 %, – C_2H_4 , m^* ber. 160.68, m^* gef. 160.6); 170 (54 %, – $\text{N-C}_2\text{H}_5$); 169 (45 %, – CH_3 , – CH_2NH , m^* ber. 144.25, m^* gef. 144.2). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{HClO}_4$ (313.7) Ber.: C 49.77 H 5.14 N 13.39; Gef.: C 49.87 H 5.13 N 13.31.

3h-Pikrat: Analog **3a**. Feine gelbe Nadeln. Ausb. 0.2 g (1.9 %); Schmp. 257° (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ (ppm) = 1.28 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3 der Äthylgruppe); 2.53 (s, 3H, 4- CH_3); 3.61 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2); ca. 4.94⁺ (s, 1H, NH); 7.63 (m, 4H, 6-Ar-H 3',4',5'+5-H); 8.24 (m, 2H, 6-Ar-H2',6'); ⁺ tauscht mit D_2O aus. – $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (442.4) Ber.: C 51.58 H 4.10 N 19.00; Gef.: C 51.58 H 4.18 N 18.66.

2-(Äthylamino)-4,6-diphenylpyrimidin (**3i**)

Analog **3f** wird das Reaktionsprodukt aus 6.15 g (50 mmol) **1** und 11.2 g (50 mmol) 1,3-Diphenyl-1,3-propandion (**2i**) in dem bei **3d** angegebenen Lösungsmittelgemisch nach 21stdg. Rühren bei Raumtemp. aufgearbeitet.

3i-Hydrochlorid: Der dickflüssige Rückstand wird in Äther gelöst und HCl-Gas eingeleitet. Die Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Gelbliche, feine Nadeln. Ausb. 0.81 g (5.2 %); Schmp. 146°.

IR (KBr): 3375, 3220 (NH); 3050 (Aromat); 2960, 2925 (CH_3 , CH_2); 1625, 1595, 1560 cm^{-1} (NH-Deform., C=C, C=N). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.46 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3); ca. 3.73 (q, 2H, J = 7 Hz, CH_2); ca. 6.13⁺ (s, 1H, NH); 7.47 (s, 1H, 5-H); 7.62 (m, je 3H, 4,6-Ar-H3',4',5'); 8.23 (m, je 2H, 4,6-Ar-H 2',6'); ⁺ tauscht mit D_2O aus. – MS (70 eV): m/e = 275 (100 %, M^+); 260 (70 %, – CH_3 , m^* ber. 245.82, m^* gef. ca. 246); 247 (70 %, – C_2H_4 , m^* ber. 221.85, m^* gef. 221.7); 232 (73 %, – $\text{N-C}_2\text{H}_5$). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3 \cdot \text{HCl}$ (311.8) Ber.: C 69.33 H 5.82 N 13.48; Gef.: C 69.29 H 5.91 N 13.49.

Base **3i** aus **3i-Hydrochlorid**: Die Substanz wird in H_2O aufgenommen und mit 10proz. NaOH versetzt. Die Lösung wird mit Äther ausgeschüttelt und das Extraktionsmittel abgezogen. Aus Äther farblose Plättchen. Schmp. 72°. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3$ (275.4) Ber.: C 78.52 H 6.22 N 15.26; Gef.: C 78.57 H 6.54 N 15.08.

2-(Äthylamino)-4,5,6-trimethylpyrimidin (**3j**)

6.15 g (50 mmol) **1** und 5.7 g (50 mmol) 3-Methyl-2,4-pentandion (**2j**) werden in 30proz. wäßr. K_2CO_3 /Äthanol/Äther-Gemisch (50+40+50 ml) 14 h bei Raumtemp. gerührt. Die nach dem Ausschütteln mit Äther und Abziehen des Extraktionsmittels verbleibende Flüssigkeit wird i. Vak. destilliert. Bei $\text{Sdp.}_{0.4}$ 36° beginnt die Bildung farbloser langer Nadeln in der Destillationsvorlage. Ausb. 1.1 g (13 %); Schmp. 82°.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H, J = 7 Hz, CH_3 der Äthylgruppe); 2.06 (s, 3H, 5- CH_3); 2.3 (s, je 3H, 4,6- CH_3); 3.43 (dq, 2H, $J_{\text{CH}_2-\text{NH}} = 5.5 \text{ Hz}^+, $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$, CH_2); ca. 4.79⁺⁺ (s, 1H, NH); ⁺ verschwindet nach Zugabe von D_2O , ⁺⁺ tauscht mit D_2O aus. – MS (70 eV): m/e = 165 (55 %, M^+); 150 (100 %, – CH_3 , m^* ber. 136.36, m^* gef. ca. 136); 137 (39 %, – C_2H_4 , m^* ber. 113.75, m^* gef. 113.6); 122 (41 %, – $\text{N-C}_2\text{H}_5$); 121 (17 %, – CH_3 , – CH_2NH , m^* ber. 97.61, m^* gef. 97.5). $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3$ (165.2) Ber.: C 65.42 H 9.15 N 25.43; Gef.: C 65.23 H 9.12 N 24.37.$

3j-Pikrat: Analog **3a**. Während des Abkühlens auf Raumtemp. fallen zitronengelbe, feine Nadeln aus Schmp. 177°.

IR (KBr): 3220 (NH); 2980, 2930 (CH_3 , CH_2); 1660 (NH-Deform.); 1610, 1555, 1530 cm^{-1} (C=C, C=N). $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (394.3) Ber.: C 45.69 H 4.60 N 21.31; Gef.: C 45.58 H 4.62 N 21.14.

2-(Äthylamino)-5-benzyl-4,6-dimethylpyrimidin (3k)

Nach 28stdg. Reaktionszeit wird das analog 3j erhaltene Reaktionsprodukt aus 6.15 g (50 mmol) 1 und 9.5 g (50 mmol) 3-Benzyl-2,4-pentandion (2k) wie üblich aufgearbeitet und nicht umgesetztes Diketon durch Destillation i. Vak. entfernt. Der dickflüssige Rückstand wird wie bei 3f beschrieben weiter behandelt. Mit dem verbleibenden Öl wird entsprechend der Vorschrift von 3a das Pikrat hergestellt. Stumpfe, gelbe Nadeln aus Äthanol. Ausb. 0.25 g (1.1 %); Schmp. 135°.

3k-Pikrat: IR (KBr): 3250 (NH); 1645, 1605, 1520 cm^{-1} (NH-Deform., C=C, C=N). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1.19 (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3 der Äthylgruppe); 2.38 (s, je 3H, 4,6- CH_3); 3.44 (q, 2H, $J = 7$ Hz, CH_2 der Äthylgruppe); 3.96 (s, 2H, 5- CH_2); ca. 5.69 $^{+}$ (s, 1H, NH); 7.18 (m, 5H, 5- C_6H_5); $^{+}$ tauscht mit D_2O aus. — MS (70 eV): $m/e = 241$ (83 %, M^{+}); 226 (100 %, — CH_3 , m^* ber. 211.93, m^* gef. ca. 212); 213 (36 %, — C_2H_4 , m^* ber. 188.25, m^* gef. 188.4); 198 (49 %, — $\text{N-C}_2\text{H}_5$); 197 (14 %, — CH_3 , — CH_2NH). $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (470.4) Ber.: C 53.62 H 4.71 N 17.86; Gef.: C 53.41 H 4.79 N 17.76.

Anschrift: Prof. Dr. A. Kreutzberger, Königin-Luise-Straße 2–4, 1000 Berlin 33 (Dahlem). [Ph 862]

Kurzmitteilungen

Klaus Rehse, Günther Piesker und Reinhard Horowski

Neuropsychotrope Aktivität und Toxizität von Oxidationsprodukten des Apomorphins

Aufgrund ihrer dopaminergen Eigenschaften haben Apomorphin sowie einige strukturverwandte Substanzen an Bedeutung gewonnen¹⁾. Wegen der Oxidationsempfindlichkeit von Aporphinderivaten muß stets auch in vivo mit der Bildung von Oxidationsprodukten gerechnet werden, über deren neurophysiologische Aktivitäten und neurotoxischen Eigenschaften bisher wenig bekannt ist. Lediglich für 2 wurde von Lal²⁾ der Verlust der Apomorphinwirkung festgestellt. Wir haben Apomorphin sowie die Substanzen 2–7 in einem Maus-Screen und fünf Interaktionstesten untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

1 F. C. Colpaert, W. F. M. Van Bever und J. E. M. F. Leysen, *Int. Rev. Neurobiol.* 19, 226 (1976).

2 S. Lal, T. L. Sourkes, K. Missala und G. Belendiuk, *Eur. J. Pharmacol.* 20, 71 (1972).