

(Nitromethan). – IR (KBr): 3280, 3065, 3025, 2935, 1634, 1602, 1532, 1495, 1445, 1252, 1121, 1076  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.4 (m, NH), 7.70 (mc, H arom.), 7.22 (mc, H arom.), 7.0–6.5 (m, H arom.), 3.37 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 2.38 (s,  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (366.4) Ber.: N 15.29 S 8.75 Gef.: N 15.37 S 8.69.

#### Überführung in die konjugate Säure 22

Lösen von **21** in Trifluoressigsäure und Ausfällen mit Äther ergibt rote Kristalle vom Schmp.  $204^\circ$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Äther}$ ). – IR (KBr): 3250, 3075, 3041, 2930, 1665, 1620, 1596, 1536, 1483, 1422, 1200, 1150, 1081  $\text{cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.55 (m, NH), 7.80 (mc, H arom.), 7.40 (mc, H arom.), 7.2–6.6 (m, H arom.), 3.50 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 3.30 (s, N- $\text{CH}_3$ ), 2.48 (s,  $\text{CH}_3$ ).

$[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}]\text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2$  (480.5) Ber.: C 52.50 H 3.99 N 11.66 S 6.67 Gef.: C 52.56 H 3.76 N 11.44 S 6.69.

Anschrift: Prof. Dr. G. Seitz, Bischofsholer Damm 15, 3 Hannover.

[Ph 752]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 559–563 (1977)

Werner Löwe

## Über die Reaktion von 3-Acetylchromon mit Acetamidin

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 14. August 1976)

3-Acetylchromon (**1**) reagiert mit Acetamidin zu einem Acylpyrimidin **5a** und einem Benzopyrano-pyrimidin-Derivat **6**. Das Reaktionsverhalten von **6** wird beschrieben.

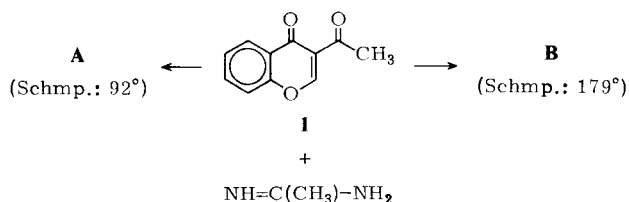
### The Reaction of 3-Acetylchromone with Acetamide

3-Acetylchromone (**1**) reacts with acetamide forming an acylpyrimidine **5a** and a benzopyranopyrimidine derivative **6**. Reactions of **6** are described.

Nachdem erkannt wurde, daß Chromon-3-aldehyd mit Formamidin zum 5-Hydroxy-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]-pyrimidin, einem cyclischen Halbacetal, reagiert<sup>1)</sup>, muß-

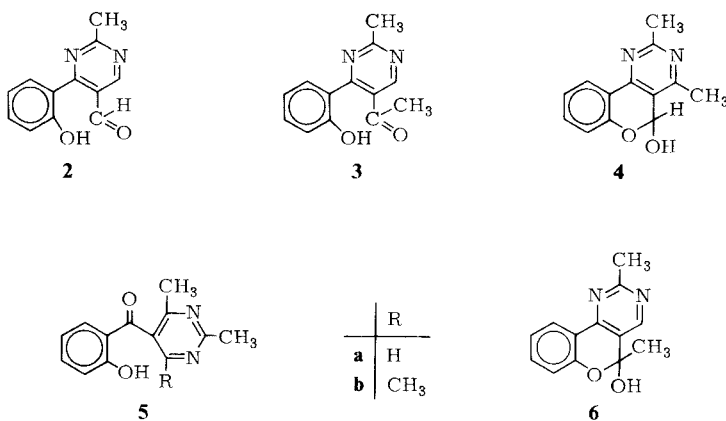
1 W. Löwe, *Synthesis* 1976, 274.

te eine Arbeit von *Menichi* und Mitarbeitern<sup>2)</sup>, in der die Umsetzung von 3-Acetylchromon (**1**) mit Acetamidin beschrieben wird, erneut untersucht werden. Diese Autoren ordnen den Umsetzungsprodukten A und B mit der Bruttoformel  $C_{13}H_{12}N_2O_2$



die Strukturformeln **3** und **5a** zu.

Grundsätzlich lassen sich für A und B drei Acylpyrimidin-Strukturen **2**, **3**, **5a** und zwei Benzopyrano-pyrimidin-Formeln **4**, **6** in Betracht ziehen.



Entsprechend dem Reaktionsverhalten von 3-Acylchromonen mit nucleophilen Reagenzien<sup>3,4)</sup> kann auch hier ein Angriff des Amidins am C-2 des Chromons unter Ringöffnung angenommen werden. **2** und **4** können nur durch Reaktion von Acetamidin mit der Chromon- bzw. Acetylcarbonylgruppe entstehen.

Verbindung A ist gelb-kristallin und zeigt eine positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Die Carbonylbande im IR-Spektrum bei  $1630\text{ cm}^{-1}$  läßt auf eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung schließen. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist neben einem

2 G. Menichi, C. Pene, M. Hubert-Habart, N. Platzer, A. Chentin und R. Royer, *Chim. Thé.* 1970, 422.

3 W. Baker und V. S. Butt, *J. Chem. Soc.* 1949, 2142.

4 F. Eiden, W. Löwe, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1439.

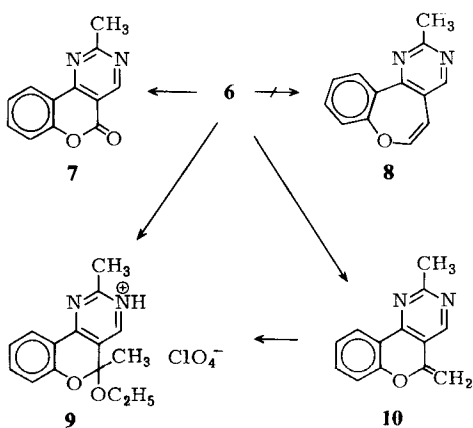
OH-Singulett bei  $\delta = 11,2$  ppm (verschwindet bei  $D_2O$ -Zugabe) und einem bei  $7,45$  ppm erscheinenden Aromatenmultiplett ein Singulett bei  $8,9$  ppm zu finden. Dieses ist dem C-4-Proton des Pyrimidinringes zuzuordnen, da beim Spektrum von **5b** (aus 2-Methyl-3-acetylchromon und Acetamidin analog **5a** hergestellt) dieses Signal fehlt (dafür entspricht das Signal bei  $2,3$  ppm jetzt sechs Protonen).

Die UV-Spektren von **5a** und **5b** ( $\lambda_{\max}$ :  $332$  nm,  $\lambda_{\max}$ :  $339$  nm) sind gut miteinander vergleichbar.

Da Substanz **A** darüberhinaus nicht mit Jod in alkalischer Lösung reagiert, ist diese Verbindung besser als **5a** statt als **3** zu formulieren.

Verbindung **B** ist farblos und zeigt keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Im IR-Spektrum tritt eine deutliche OH-Absorption bei  $3190\text{ cm}^{-1}$  auf, eine Carbonylbande ist jedoch nicht zu erkennen. Einen Hinweis auf eine Halbketal-Struktur gibt das austauschbare OH-Singulett bei  $\delta = 7,5$  ppm und die Lage des Methyl-Signals bei  $1,95$  ppm. Das C-4-Proton des Pyrimidinringes bei  $8,9$  ppm ist ebenfalls vorhanden.

Substanz **B** spaltet bei längerem Erhitzen in Acetanhydrid/Pyridin Wasser ab. Als Reaktionsprodukte kommen die Enoläther **8** und **10** (IR:  $1655\text{ cm}^{-1}$ )<sup>5)</sup> in Frage. Die Dubletts bei  $4,75$  und  $5,25$  ppm ( $J_{\text{gem}} = 3$  Hz) sprechen jedoch für Formel **10** mit einer exocyclischen Methylengruppe. Diese Reaktion läßt sich nur aus der zugrunde gelegten Formel **6** und nicht aus **5a** erklären.



Halbketale der Formel **6** sind stabile Verbindungen, sie verändern ihre Struktur beim Erwärmen in Säuren oder Laugen nicht. Es ist nicht möglich, **6** in Gegenwart starker Säuren in ein Oxoniumsalz überzuführen. Bei der Reaktion mit 70proz. Perchlorsäure in Äthanol entsteht das Perchlorat des Ketals **9**. Der Versuch, aus **10** mit  $HClO_4$  in

5 E. Vogel, R. Schubart und W. A. Boell, *Angew. Chem.* 76, 535 (1964).

Diäthyläther eine Oxoniumstruktur zu erhalten, gelingt ebenfalls nicht, es entsteht wiederum Verbindung **9**. Mit Bariumpermanganat in Lauge läßt sich **6** zum Lacton **7** oxidieren. Diese Reaktion läßt sich am besten mit einer oxidativen C-C-Spaltung erklären.

Die Darstellung von Lacton-Derivaten der Formel **7** auf direktem Wege aus 3-Acyl-4-hydroxy-2H-[1]-benzopyran-2-onen und Acetamidin gelang nicht.

## Experimenteller Teil

*Schmp.*: Linström-Apparatur (nicht corr.), *IR-Spektren*: Photometer 237 Perkin-Elmer, *Massenspektren*; Varian-MAT CH 7, *<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum*: Varian A-60 A (TMS als inn. Stand.), *UV-Spektren*: Beckman DB-G.

### 2,4-Dimethyl-5-[2-hydroxy-benzoyl]-pyrimidin (**5a**) und 5-Hydroxy-2,5-dimethyl-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]pyrimidin (**6**)

**5a** und **6** werden nach der Vorschrift *Menichis*<sup>2)</sup> durch Umsetzung von 3-Acetylchromon mit Acetamidinhydrochlorid in Natriumäthylat dargestellt. Das trockene Rohprodukt wird aus Methanol/Kohle umkristallisiert. Beim Stehenlassen kristallisiert ein Gemisch aus, das sich mit Chloroform in das lösliche **5a** und den Rückstand **6** auftrennen läßt.

### 2,4,6-Trimethyl-5-[2-hydroxy-benzoyl]-pyrimidin (**5b**)

Zu einer Lösung von 0.92 g Na in 50 ml wasserfreiem Äthanol gibt man nacheinander 2.0 g Acetamidinhydrochlorid und 2.0 g 2-Methyl-3-acetylchromon. Anschließend wird die Mischung 42 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Vertreiben des Lösungsmittels säuert man mit eiskalter verd. Salzsäure an. Der anfallende Niederschlag wird getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 135°, Ausb.: 1.3 g (54 %).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (242.3) Ber.: C 69.40 H 5.82 N 11.56; Gef.: C 69.65 H 5.62 N 11.50. Mol.-Gew.: m/e = 242 (ms). IR (KBr): 1630 cm<sup>-1</sup> (CO).

UV (Methanol-Uvasol): λ<sub>max</sub> = 260,339 nm.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.25 (s, CH<sub>3</sub>-C-4,6); 2.6 (s, CH<sub>3</sub>-C-2); 6.8–7.7 (m, H<sub>arom.</sub>); 11.2 ppm (s, OH).

### 2-Methyl-5-methylen-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]pyrimidin (**10**)

1.0 g **6** werden in 30 ml Acetanhydrid/Pyridin (1 : 1 Vol.) 5 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird auf Eis gegossen und das Reaktionsprodukt aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Faserige, gelbe Nadeln, Schmp.: 98°, Ausb.: 0.4 g (43 %).

C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (210.2) Ber.: C 74.27 H 4.79 N 13.33; Gef.: C 74.10 H 4.98 N 13.11. Mol.-Gew.: m/e = 210 (ms).

IR (KBr): 1655 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> = C-O-); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.65 (s, CH<sub>3</sub>-C-2); 4.75 (d, J = 3 Hz) u. 5.25 (d, J = 3 Hz, =CH<sub>2</sub>); 6.9–8.3 (m, H<sub>arom.</sub>); 9.05 ppm (s, H-C-4).

### Perchlorat des 5-Äthoxy-2,5-dimethyl-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]-pyrimidins (**9**)

1.) 0.5 g **6** werden in 10 ml Äthanol eingetragen und mit 2 ml 70proz. Perchlorsäure versetzt. Nach längerem Stehenlassen fallen gelbe, analysenreine Kristalle aus.

2.) 0.5 g 10 werden in 20 ml Diäthyläther gelöst. Man versetzt mit 2 ml 70proz. Perchlorsäure. Gelbe Kristalle, Schmp. 102–104°, Ausb.: 1.) 0.1 g (13 %), 2.) 0.25 g (29 %).  
C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl (356.8) Ber.: C 50.50 H 4.80 N 7.85; Gef.: C 50.26 H 4.82 N 7.98.  
IR (KBr): 3000 cm<sup>-1</sup> (≥N<sup>⊕</sup>-H); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.1 (t) und 3.45 (q, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>): 1.95 (s, CH<sub>3</sub>-C-5); 2.75 (s, CH<sub>3</sub>-C-2); 7.15 (s, ≥N<sup>⊕</sup>-H); 7.0–8.3 (m, H<sub>arom.</sub>); 8.9 ppm (s, H-C-4).

#### 2-Methyl-5H-[1]-benzopyrano-[4,3d]-pyrimidin-5-on (7)

0.68 g 6 werden in 40 ml 2N NaOH gelöst und auf 70° (Wasserbad) erwärmt. Unter Rühren läßt man eine wäßrige Lösung von 1.88 g Bariumpermanganat zutropfen und hält die Mischung 4 Std. unter Rühren bei der angegebenen Temp.. Nach 2 d wird das Reaktionsgemisch mehrmals mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp.: 198°, Ausb.: 0.3 g (47 %).  
C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (212.2) Ber.: C 67.92; H 3.80 N 13.20; Gef.: C 67.78 H 3.95 N 13.02. Mol.-Gew.: m/e = 212 (ms). IR (KBr): 1740 cm<sup>-1</sup> (CO). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.85 (s, CH<sub>3</sub>-C-2); 7.4–8.5 (m, H<sub>arom.</sub>); 9.4 ppm (s, H-C-4).

Anschrift: Dr. W. Löwe, Königin-Luise-Str. 2–4, 1000 Berlin 33.

[Ph 754]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 563–572 (1977)

Klaus Rehse und Thekla Fischer

### Untersuchungen zur „Carbolin-Blau-Reaktion“<sup>+)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin  
(Eingegangen am 20. August 1976)

Im Zuge der Carbolin-Blau-Reaktion werden 1,2,3,4-Tetrahydro-β-carboline mit unsubstituiertem A-Ring (Yohimbin-Typ) zunächst durch oxidative 6,9'-Verknüpfung zu 2 dimerisiert und dann zum Cyanin-Chromophor 3 weiter oxidiert. 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline (Reserpin-Typ) werden zunächst durch oxidative 8,8'-Verknüpfung zu 5 dimerisiert und sofort zum cyaninartigen Chromophor 6 weiter oxidiert. Einige Spezifitätskriterien der Reaktion werden abgeleitet.

<sup>+) Auszug aus der Dissertation T. Fischer, Berlin 1975.</sup>