122. Vergleich der Produkte aus der Reaktion von Phenylguanidin-Derivaten mit β-Ketoestern bzw. Propiolsäureestern (Synthese von Pyrimidonen)

von **Hans Peter Härter**[1]), **Heinz Lichti**[2]), **Urs Stauss**[1]) und **Othmar Schindler**[1])†

(27. II. 76)

Comparison of reaction products afforded by phenylguanidine derivatives with β-ketoesters or propiolic esters, respectively (synthesis of pyrimidones). – *Summary.* 2-Anilino-imidazolines, when treated with either β-ketoesters or propiolic esters, yield two isomeric groups of pyrimidones. The isomerism is based on different positions of the carbonyl group in the pyrimidone ring. The mass spectra permit an unequivocal assignment of constitution I to the product formed with β-ketoesters and of constitution V to that formed with propiolic esters. Additionally, 2-(2-amino-anilino)-2-imidazoline (XII) when treated with methyl phenylpropiolate yields IX; while treatment with ethyl benzoylacetate yields XIII as an intermediate, which eliminates spontaneously one molecule of water to give the benzimidazole derivative XIV. Phenylguanidines (XV) add propiolic esters in the same way as do imidazoline derivatives. Photochemical cleavage of two carbon atoms with their adherent hydrogen atoms from the imidazole ring of the pyrimidones (V) leads to aminopyrimidine derivatives, *e.g.* XVI.

Die Synthese von 2-Amino-pyrimidon-Derivaten aus Guanidinen und β-Ketoestern wurde von *Bülow* [1] am Beispiel der Reaktion mit 3-Amino-1,2,4-triazol als Ausgangsmaterial eingeführt. Mit unsymmetrisch substituierten Guanidinen, wie das von *Bülow & Haas* [1] eingesetzte Triazol-Derivat, ist je nach Richtung der Anlagerung des β-Ketoesters die Bildung von Isomeren zu erwarten; die zuerst [1] angegebene Formulierung des Produkts war deshalb auch Gegenstand vielfacher Diskussionen [2]. Ausser β-Ketoestern sind auch Propiolsäure-Derivate geeignete Kondensationspartner zur Bildung von Pyrimidonen [3] [4]. Die beiden erwähnten Synthesen können unterschiedlich verlaufen und je nach eingesetztem Kondensationspartner zum einen oder andern möglichen Isomeren führen. Abhängig davon, ob die Reaktion durch Aminolyse der Estergruppierung oder durch Addition des Amins an die Dreifachbindung eingeleitet wird, kann aber auch bei gleichzeitiger Bildung verschiedener Isomerer das Ausbeute-Verhältnis verschieden sein.

Im folgenden werden die Kondensationsprodukte von 2-Anilino-2-imidazolin-Derivaten (III) als Guanidin-Komponente und β-Ketoestern (II) bzw. III und Propiolsäure-Derivaten (IV) miteinander verglichen. Dabei wurden ausser dem unsubstituierten 2-Anilino-2-imidazolin (III, $R^1 = H$) auch Anilinoimidazoline eingesetzt, deren Phenylring einen oder mehrere Substituenten trug (III-a bis III-o im *Schema 1*).

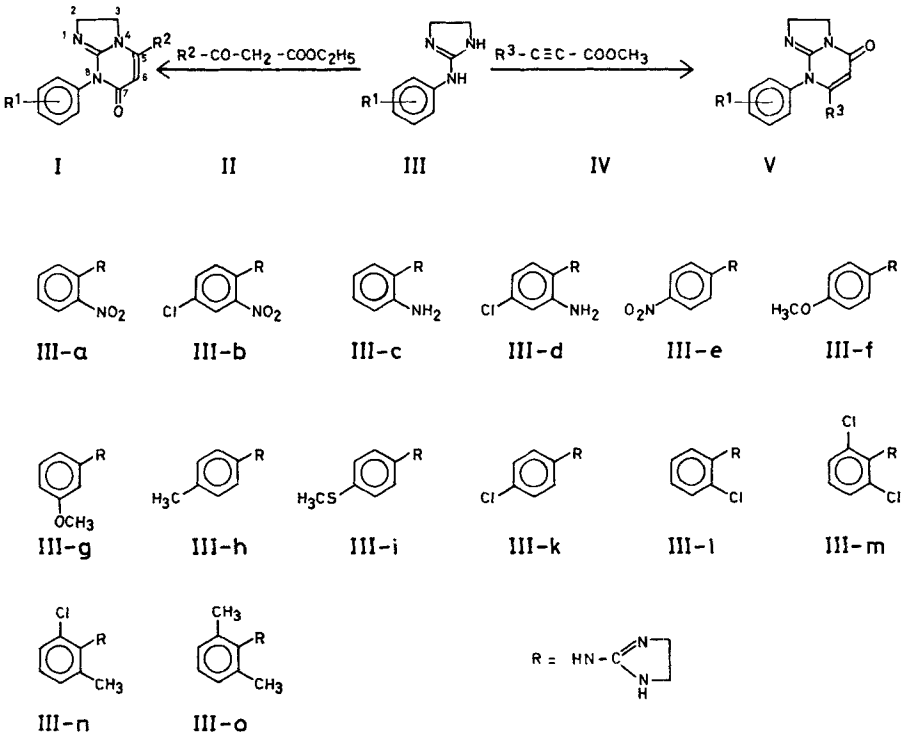
Als Propiolsäure-Derivat dienten unsubstituierter Propiolsäureäthylester, Phenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = C_6H_5$), *p*-Chlorphenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = Cl\text{–}C_6H_4$) [5] sowie Tetrolsäureäthylester.

---

1) Forschungsinstitut *Wander AG*, 3001 Bern.
2) *Sandoz AG*, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz.
† Gestorben am 6. Januar 1976.

Aus den spektroskopischen Eigenschaften der Reaktionsprodukte folgte, dass sich die Kondensationsreaktionen von den Substituenten am Phenylkern in III nicht beeinflussen liessen sondern stets den gleichen Verlauf nahmen. Aus diesem Grund beschränkt sich die Diskussion der Konstitution im wesentlichen auf das Produkt aus unsubstituiertem 2-Anilino-2-imidazolin (III, $R^1 = H$) und Phenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = C_6H_5$) bzw. Benzoylessigsäureäthylester (II, $R^2 = C_6H_5$).

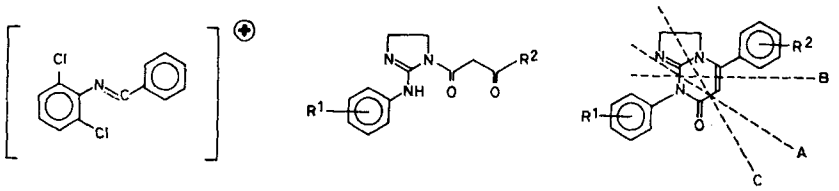
Schema 1



Die Reaktion zwischen III ($R^1 = H$) und *Phenylpropiolsäuremethylester* (IV, $R^3 = C_6H_5$) erfolgte in siedendem Äthanol und verlief einheitlich. Wie die dünnschichtchromatographische Prüfung zeigte, wurde nur eines der möglichen Isomeren gebildet. Die Analysendaten belegten, dass sowohl die Addition an die Dreifachbindung als auch die Eliminierung einer Molekel Methanol stattgefunden hatten. Offensichtlich hatte sich ein Lactam gebildet. Diesen Befund bestätigte das IR.-Spektrum (in KBr) durch eine Bande bei 1630 cm^{-1}; die C=N-Streckschwingung des Imidazolin-Teils lag bei 1680 cm^{-1}. Im NMR.-Spektrum von V ($R^1 = H$, $R^3 = C_6H_5$) waren 10 aromatische Protonen durch ein Multiplett mit Schwerpunkt bei 7,2 ppm, das vinylische Proton an C(6) durch ein Singulett bei 5,6 ppm und die vier Protonen der beiden Methylengruppen durch ein Multiplett bei 4,0 ppm nachweisbar.

Zur Konstitutionszuordnung eignete sich vor allem das Massenspektrum. Die Interpretation der Spektren wurde durch das Vorliegen Cl-substituierter Produkte erleichtert. So zeigte beispielsweise das aus Phenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = C_6H_5$) und 2-(2,6-Dichlor-anilino)-2-imidazolin (III-m) gewonnene Kondensationsprodukt (V, $R^1 = o,o'$-Dichlor, $R^3 = C_6H_5$) auffällige Fragment-Pike bei *m/e* 248, 250 und 252 im Intensitätsverhältnis 9:6:1. Für diese Pike kommt nur ein Fragment-Ion der Formel $C_{13}H_8Cl_2N$ in Frage, d.h. ein Fragment-Ion der Konstitution VI. Ein Spaltstück der Konstitution VI kann aber nur entstehen, wenn auch

Schema 2



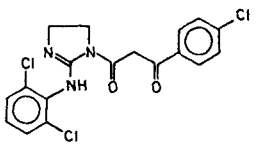
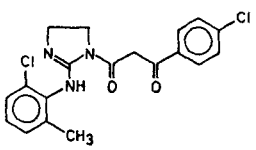
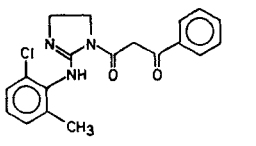
VI VII VIII

die zugrunde liegenden Molekular-Ionen die beiden Phenylreste in vicinaler Anordnung tragen, d.h. wenn die Struktur V ($R^1 = o,o'$-Dichlor, $R^3 = C_6H_5$) vorliegt. Zur Erhöhung der Sicherheit wurden einige Massenspektren auch bei Hochauflösung aufgenommen. Das aus Anilino-imidazolin (III, $R^1 = H$) und Phenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = C_6H_5$) entstandene Kondensationsprodukt (V, $R^1 = H$, $R^3 = C_6H_5$) zeigte u.a. Pike, deren zugrunde liegende Fragment-Ionen die Masse 180,0823 und 181,0853 besitzen; die gefundenen Massenzahlen können nur mit den Bruttoformeln $C_{13}H_{10}N$ (Ber. 180,0813) und $^{12}C_{12}{}^{13}CH_{10}N$ (Ber. 181,0847) gedeutet werden, d.h. mit einem Spaltstück, das ausser den beiden Phenylringen nur noch je ein C- und ein N-Atom enthält. Das entsprechende Kondensationsprodukt aus 2-(2,6-Dichlor-anilino)-2-imidazolin (III-m) und *p*-Chlorphenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = Cl\text{–}C_6H_4$), dem wir die Konstitution V ($R^1 = o,o'$-Dichlor, $R^3 = Cl\text{–}C_6H_4$) zuordnen, zeigte u.a. die Pike von Fragment-Ionen der Masse 281,9624 und 283,9612; diese stammen von Fragmenten der Formel $C_{13}H_7N^{35}Cl_3$ (Ber. 281,9644) und $C_{13}H_7N^{35}Cl_2{}^{37}Cl$ (Ber. 283,9615). Alle erwähnten und durch exakte Massenbestimmung charakterisierten Bruchstücke müssen aus Molekeln stammen, bei denen die Phenylringe entsprechend der Konstitution V vicinal angeordnet sind.

Die entsprechende Reaktion zwischen III ($R^1 = H$) und *Benzoylessigsäureäthylester* (II, $R^2 = C_6H_5$) wurde bei 160° ohne Lösungsmittel durchgeführt. Sie lieferte, wenn auch in geringer Ausbeute, das zu V isomere Produkt I ($R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$). Durch Dünnschicht- und Flüssigkeitschromatographie liess sich die Anwesenheit des Isomeren V in der Mutterlauge ausschliessen. Neben Ausgangsmaterial (III) liess sich darin ein ringoffenes Substitutionsprodukt VII nachweisen (s. *Schema 2*), das in einigen Beispielen der durchgeführten Kondensationsreaktionen auch präparativ isoliert wurde. Durch nachträgliches Erhitzen in Diphenyläther liess sich VII nicht cyclisieren.

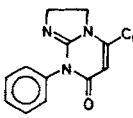
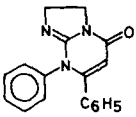
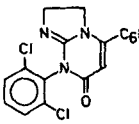
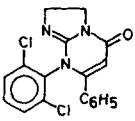
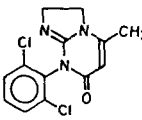
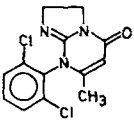
Die Konstitutionen der Substanzgruppe VII liessen sich aus den analytischen Daten sowie den Kernresonanz- und Massenspektren ableiten. Im ^{1}H-NMR.-Spektrum (aufgenommen in $CDCl_3$) waren die Protonen der Methylengruppe durch ein Singulett bei 4,8 ppm charakterisiert; diese Protonen waren bei 20° partiell durch Deuterium austauschbar. Die Protonen der Methylengruppe des Imidazolin-Rings waren in zwei Multipletts mit Schwerpunkten bei 3,5 und 4,2 ppm zu erkennen. Die Stellung der β-Dicarbonyl-Seitenkette liess sich aufgrund der Massenspektren festlegen. Wäre das erwähnte Strukturelement an das Anilin-N-Atom gebunden, so wäre eine Fragmentierung in $C_3H_5N_2$ und in R^1–Phenyl–N–CO–CH_2–CO–R^2 zu erwarten. Substanzen der Konstitution VII hingegen müssen die Bruchstücke R^1–Phenyl–NH und ($C_3H_4N_2$)-CO–CH_2–CO–R^2 liefern. Die Konstitution VII muss durch den Nachweis von Fragmenten mit zwei O- und zwei N-Atomen (vgl. Tab. 1) bevorzugt werden.

Tabelle 1. *Auszüge aus Hochauflösungs-Massenspektren von Vertretern der Konstitution VII*

	Konstitution	Smp. der Base bezw. krist. Derivat	für die Konstitution VII massgebende Fragmente (gefundene Massenzahl)
a		132 – 135°	$C_{12}H_9ClN_2O_2$ (248,0328) $C_{11}{}^{13}CH_9ClN_2O_2$ (249,0377) $C_{12}H_9{}^{37}ClN_2O_2$ (250,0298)
b		HCl-Salz: 168 – 172°	$C_{12}H_{10}ClN_2O_2$ (249,0416) $C_{12}H_9ClN_2O_2$ (248,0324) C_7H_7ClN (140,0270)
c		HCl-Salz: 147 – 151°	$C_{12}H_{11}N_2O_2$ (215,0812) C_7H_7ClN (140,0278)

Das zu V isomere Produkt I zeigte im IR.-Spektrum die Absorptionen der C=N- bzw. C=O-Gruppierungen bei 1680 und 1640 cm^{-1}. Das NMR.-Spektrum von I unterschied sich deutlich von demjenigen des Isomeren V, vor allem im Signal der vier Methylen-Protonen des Imidazolin-Kerns, das in I als Singulett bei 3,8 ppm (in $CDCl_3$) auftrat; bei V war das entsprechende Signal wie erwähnt ein Multiplett bei 4,0 ppm. Weitere Unterschiede, die sich zur Charakterisierung der beiden Isomeren (I und V) eigneten, boten die UV.-Spektren (vgl. Tab. 2), indem in den Isomeren mit der Sauerstoff-Funktion an C(7) (I) das längerwellige Absorptionsmaximum eine bathochrome Verschiebung gegenüber dem Isomeren V mit der Sauerstoff-Funktion an C(5) aufwies.

Tabelle 2. *UV.-Maxima von ausgewählten Beispielen der Isomeren I und V*

		Smp.	λ_{max} nm (ε); Alkohol	λ_{max} nm (ε) 0.01 N alkohol.HCl
d		220–222°	235 (18900) 326 (3780)	239 (18200) 286 (9950)
e		239–242°	210 (25000) 311 (4020)	213 (28800) 271 (8750)
f		233–235°	234 (21010) 325 (6100)	243 (15980) 281 (9910)
g		199–201°	210 (30900) 304 (3890)	210 (34800) 269 (8300)
h		299–301°	217 (19000) 308 (6225)	217 (13250) 279 (7980)
i		192–195°	220 (30200) 280 (3700)	211 (29500) 256 (6470)

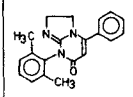
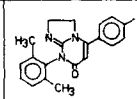
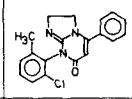
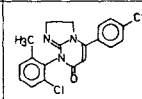
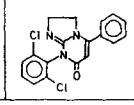
Für die Konstitutionsermittlung der Substanzen der Formel I waren die Massenspektren aufschlussreich. Charakteristische Bruchstücke bilden sich, wenn die Molekeln sich entlang den Linien A, B oder C fragmentieren (vgl. *Schema 2*, Formel VIII). Die in Hochauflösungs-Spektren beobachteten, für I charakteristischen Spaltstücke sind in der Tabelle 3 zusammengestellt. Sie beweisen die Stellung der Carbonylgruppe an C(7).

Der Unterschied in den Basizitäten der Isomeren-Paare war gering. I ($R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$) zeigt $pK^*_{MCS} = 5{,}37$ und V ($R^1 = H$, $R^3 = C_6H_5$) einen entsprechenden Wert von 5,09.

Eine Substanz der Konstitution i (Tab. 2) vom Smp. 295–297°, durch Kondensation von III-m mit Acetessigester entstanden, ist in «Deutsch. Offenlegungsschrift 2011970» (*C. H. Boehringer*

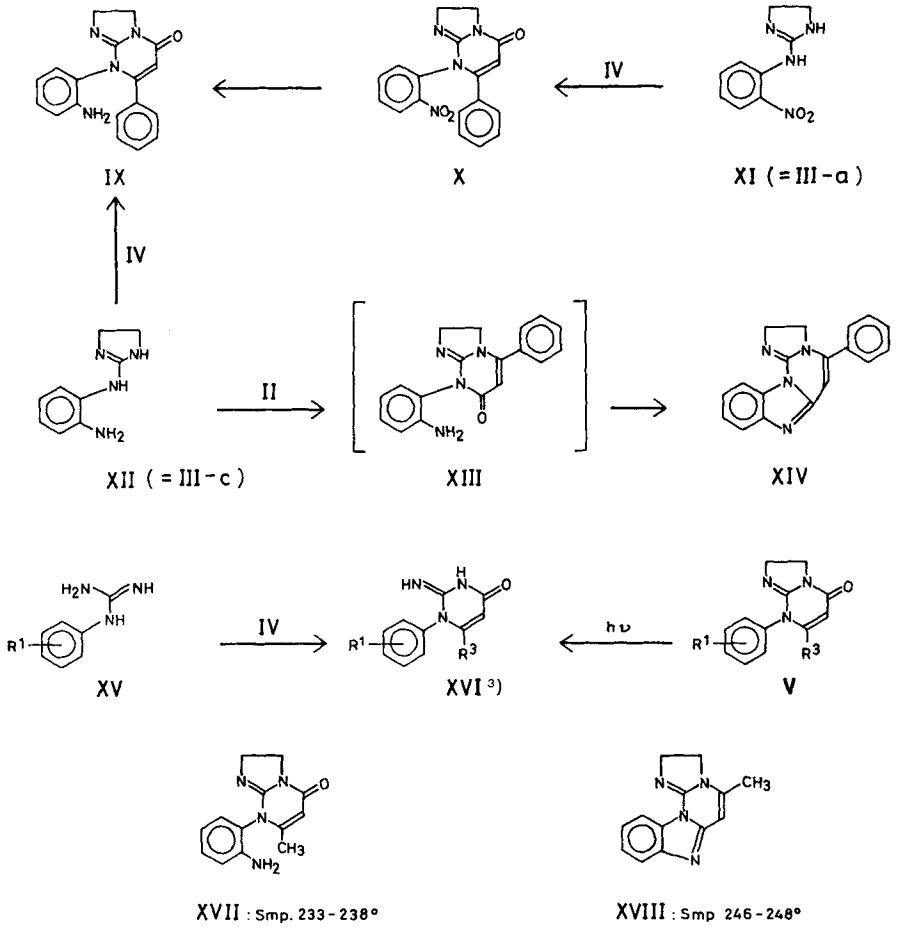
Sohn; Erfinder *H. Stähle, H. Köppe, W. Kummer*) beschrieben. Aufgrund der hier gebotenen Konstitutionsableitungen kommt der beschriebenen Substanz die Konstitution h (Tab. 2) zu. Die zu h isomere Substanz i (Tab. 2) wird erhalten durch Kondensation von III-m mit Tetrolsäureäthylester.

Tabelle 3. *Auszüge aus Hochauflösungs-Massenspektren von Substanzen der Formel I; Bruchstücke der Fragmentierung nach A, B und C (Formel VIII)*

	Konstitution	Smp.	Nachgewiesene Bruchstücke (gefundene Massenzahl) der Fragmentierung entlang		
			A	B	C
k		184–186°	C_9H_8NO (146,0601) $C_{11}H_{11}N_2$ (171,0932)	$C_{10}H_9NO$ (159,0673) $C_{10}H_{10}N_2$ (158,0845)	C_9H_8N (130,0655)
l		211–212°	$C_{11}H_{10}ClN_2$ (205,0525)		
m		198–206°	$C_{11}H_{11}N_2$ (171,0921)		C_9H_8N (130,0647)
n		HCl-Salz: 205–219°	$C_{11}H_{10}ClN_2$ (205,0523)	$C_{10}H_9ClN_2$ (192,0464)	C_9H_7ClN (164,0256)
o		233–235°	$C_7H_3Cl_2NO$ (186,9558)	$C_8H_3Cl_2NO$ (198,9562)	C_9H_8N (130,0644)

Die aus physikalisch-chemischen Eigenschaften abgeleiteten Konstitutionen liessen sich präparativ bestätigen (s. *Schema 3*). Wählt man als Guanidin-Komponente (III) 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin (XII = III-c) [6], so erhöht dessen primäre Aminogruppe die Anzahl der reaktionsfähigen Stellen in der Molekel. Das aus XII und Phenylpropiolsäuremethylester (IV, $R^3 = C_6H_5$) gebildete Kondensationsprodukt besass die Struktur IX; es war acetylierbar, bildete mit Salicylaldehyd ein Benzyliden-Derivat (*Schiff*sche Base) und erwies sich identisch mit einem Präparat, das aus 2-(2-Nitro-anilino)-2-imidazolin (XI = III-a) über das Kondensationsprodukt X durch katalytische Hydrierung der Nitrogruppe hergestellt worden war. Die Reaktion zwischen XII und Benzoylessigester (II, $R^2 = C_6H_5$) führte hingegen zu einer sauerstoff-freien Base der Struktur XIV; sie liess sich nicht acetylieren und zeigte im IR.-Spektrum keine N–H-Schwingungen (keine Bande zwischen 3000 und 3500 cm^{-1}). Im NMR.-Spektrum erschienen das Signal der neun aromatischen Protonen als Multiplett mit Schwerpunkt bei 7,5 ppm, des vinylischen Protons bei 6,2 ppm (Singulett) und der beiden Methylengruppen bei 4,0 ppm (Multiplett); das Spektrum passt somit zur Struktur XIV. Formelmässig geht XIV durch Eliminierung einer Molekel H_2O aus dem Zwischenprodukt XIII hervor. Die Bildung der Kondensationsprodukte IX, X und XIV beweist auf präparativem Weg den Verlauf der Reaktion zwischen der Guanidin-Komponente III und dem β-Keto- (II) bzw. dem Propiolsäureester (IV), wie er aus den Massenspektren abgeleitet worden war.

Schema 3



Analoge Unterschiede wie zwischen IX und XIV wurden auch bei der Kondensation von XII mit Tetrolsäureäthylester zu XVII bzw. mit Acetessigsäureäthylester (II, $R^2 = CH_3$) zu XVIII beobachtet[4]).

Die phenylsubstituierten Guanidine vom Typus XV lieferten bei der Kondensation mit Propiolsäure-Derivaten (IV) Produkte, in denen – analog zum Verhalten der Imidazoline (III) – einerseits die Addition an die Dreifachbindung, andererseits der Ringschluss zum Lactam stattgefunden hatte. Um die Richtung der Addition abzuklären, war eine Verknüpfung mit den Imidazolin-Derivaten erwünscht. Dies konnte auf photochemischem Wege erreicht werden: Durch Bestrahlen mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe ging V ($R^1 = H$, $R^3 = C_6H_5$), gelöst in Acetonitril,

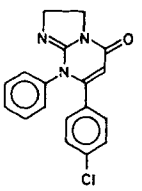
[3]) Mit der angegebenen Formulierung soll über die Lage der Doppelbindung in der Guanidin-Gruppe nichts ausgesagt werden.

[4]) In den Mutterlaugen von XVII konnte die Abwesenheit von XVIII nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Laufstrecken im Dünnschichtchromatogramm sichergestellt werden, sondern auch durch die intensive blaue Fluoreszenz bei 360 nm, mit der XVIII ausgezeichnet ist.

unter Eliminierung zweier C- und zweier H-Atome, in XVI ($R^1 = H$, $R^3 = C_6H_5$) über. Damit ist auch die Anlagerung der Propiolsäureester (IV) an die Guanidine (XV) in ihrer Richtung festgelegt; sie erfolgt analog zur Anlagerung an die Imidazoline (III).

Einen zusätzlichen und völlig unabhängigen Beweis der Struktur und damit der Richtung der Anlagerungsreaktion erbrachte die *Röntgen*-Strukturanalyse. Sie wurde an den Kristallen von XIX ausgeführt, welches aus III ($R^1 = H$) und *p*-Chlorphenylpropiolsäure-methylester (IV, $R^3 = Cl\text{–}C_6H_4$) entstanden war[5]).

Die Kondensation von 2-Anilino-2-imidazolinen (III) mit 3-Chlor-acryloylchloriden und auch mit β-Ketoestern und substituierten Propiolsäureestern haben *Stähle* & *Köppe* [4] [7] untersucht. Sie beobachteten die Entstehung analoger Imidazopyrimidine, wie sie hier beschrieben sind. Der in der Bildung isomerer Pyrimidinone sich zeigende unterschiedliche Verlauf der Reaktion wird mit der Polarität des Lösungsmittels in Zusammenhang gebracht und das Eintreten einer *Dimroth*-Umlagerung [8] in Betracht gezogen. Diese Aspekte der Reaktion sind in der vorliegenden Arbeit unberücksichtigt geblieben. Es ging vielmehr um die eindeutige Abklärung und Zuordnung der Konstitution der isomeren Pyrimidinone; dabei konnten einige Unterschiede gegenüber den früheren Arbeiten [4] [7] aufgeklärt werden. In diesem Zusammenhang ist auf eine Analogie hinzuweisen: 2-Aminobenzimidazol als Guanidinkomponente unterscheidet sich im Verhalten bei der Reaktion mit Acetessigester und Propiolsäureester und führt zu isomeren Produkten [9].



XIX : Smp. 143–147°

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren wurden erhalten durch Registrierung von $2 \cdot 10^{-4}$ M und $4 \cdot 10^{-5}$ M Lösungen auf einem *Perkin-Elmer*-Gerät 137-UV; die Absorptionsmaxima wurden auf einem *Zeiss*-Gerät PMQ II ausgemessen. Die IR.-Spektren wurden auf einem *Perkin-Elmer*-Gerät PE 21 (NaCl-Prisma) aufgenommen. Für die Aufnahme der NMR.-Spektren diente ein Kernresonanz-Spektrograph *Varian* T-60-A und für die Massenspektren z.T. ein Massenspektrometer 21–110 B der Firma *CEC*, z.T. ein Gerät MS 30 der Firma *AEI*.

Übliche Zerlegung der Reaktionsprodukte in basische und neutrale Anteile bedeutet: Der Rückstand der eingedampften Reaktionslösung wurde in der 100fachen Menge Äther und der 15fachen Menge 2N HCl aufgenommen. Nach Trennung der Schichten wurde die wässerige Lösung mit dem gleichen Volumen Äther nachgewaschen. Die Ätherlösungen wurden 4mal mit dem gleichen Volumen 2N HCl und 2mal mit Wasser nachextrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand: neutrale Anteile. Die vereinigten wässerigen Lösungen wurden unter Eiskühlung mit vorgekühlter Natronlauge auf pH *ca.* 12 gebracht und 5mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je $^1/_6$ ihres Volumens mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft; Rückstand: basische Anteile.

Der Vergleich zweier Substanzen zur Identifizierung erfolgte durch Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm. Alle Substanzen ergaben Analysendaten, die innerhalb der Fehlergrenze den Summenformeln entsprechen.

[5]) Vgl. nachstehende Arbeit.

7,8-Diphenyl-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (V, R^1 = H, R^3 = C_6H_5). Eine Lösung von 0,40 g (2,48 mmol) 2-Anilino-2-imidazolin (III, R^1 = H) und 0,44 g (2,73 mmol) Phenylpropiolsäure-methylester (IV, R^3 = C_6H_5) in 4 ml abs. Äthanol wurde 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde hierauf i.V. eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Äther kristallisiert: 0,35 g, Smp. 236–243°; aus Methanol/Äther umkristallisiert farblose Quader, Smp. 239–243°.

5,8-Diphenyl-2,3,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-on (I, R^1 = H, R^2 = C_6H_5). 4,3 g (26,6 mmol) 2-Anilino-2-imidazolin (III, R^1 = H) und 5,3 g (27,6 mmol) Benzoylessigsäureäthylester (II, R^2 = C_6H_5) wurden während 17 Std. auf 150° (Aussentemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung nach üblicher Methode in Basen und Neutrales zerlegt. Das Neutrale (2,9 g) wurde nicht untersucht; die Basen (4,3 g) lieferten aus Aceton/Äther 410 mg Kristalle, Smp. 200–215°. Diese wurden in 100 ml Chloroform/Äther 1:1 gelöst, die Lösung durch 5 g bas. Al_2O_3 filtriert und eingedampft. Aus Aceton/Äther farblose Prismen, Smp. 220–222°.

7-Phenyl-8-(2-aminophenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (IX). 2,3 g (13 mmol) 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin (XII), Smp. 144–148°[6]), und 2,3 g (14 mmol) Phenylpropiolsäuremethylester (IV, R^3 = C_6H_5) in 25 ml abs. Äthanol wurden 23 Std. unter Rückfluss gekocht. Zur Aufarbeitung dampfte man die Lösung ein und verteilte den Rückstand zwischen Äther und 2N HCl nach üblicher Methode: Neutrales 22 mg (nicht untersucht), 3,24 g rohe Basen. Diese lieferten aus Aceton 1,86 g farblose Kristalle, Smp. 236–239°, aus Chloroform/Äther umkristallisiert farblose Drusen von Prismen, Smp. 234–236°.

Acetyl-Derivat. Eine Lösung von 0,15 g IX, Smp. 232–236°, in 5 ml Pyridin und 1,0 ml Acetanhydrid wurde 18 Std. bei 20° stehengelassen. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand aus Aceton kristallisiert: 166 mg, Smp. 279–290°, aus Eisessig/Äther Smp. 290–292°.

Benzyliden-Derivat aus IX und Salicylaldehyd. 91,2 mg IX, Smp. 234–236°, in 6 ml Isopropylalkohol wurden mit 48 mg frisch dest. Salicylaldehyd 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde i.V. eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert: 96 mg gelbe Klötze, Smp. 247–250°, aus Methanol/Äther umkristallisiert vierkantige Prismen, Smp. 248–250°.

5-Phenyl-2,3,7,8-tetrahydro-imidazo[1',2':1,2]pyrimido[3,4-a]benzimidazol (XIV). 1,5 g (8,5 mmol) 2-(2-Amino-anilino)-2-imidazolin (XII) und 2,45 g (12,8 mmol) Benzoylessigsäureäthylester (II, R^2 = C_6H_5) wurden während 21 Std. auf 150° (Badtemperatur, Innentemperatur 108–114°) erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile zerlegt. Die Basen (1,17 g) lieferten aus Aceton/Äther insgesamt 0,51 g farblose Stäbchen, Smp. 175–178°.

7-Phenyl-8-(2-nitrophenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (X). Eine Lösung von 2,0 g (9,7 mmol) 2-(2-Nitroanilino)-2-imidazolin (XI), Smp. 164–167°, und 1,7 g (10,6 mmol) Phenylpropiolsäure-methylester (IV, R^3 = C_6H_5) in 20 ml abs. Äthanol wurde 69 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf dampfte man die Lösung i.V. ein und zerlegte den Rückstand nach üblicher Methode in basische und neutrale Anteile. Die neutralen Anteile (651 mg) wurden nicht untersucht. Die Basen (3,38 g) ergaben aus Aceton/Äther 1,92 g blassgelbe, unregelmässig geformte Plättchen, Smp. 128–133°; nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther Smp. 182–185° (Umwandlung der Kristallform).

Katalytische Hydrierung von X zu IX. 206 mg X, Smp. 182–185°, gelöst in 10 ml abs. Äthanol, wurden mit 37 mg 5proz. Pd/C bis zur beendeten H_2-Aufnahme bei 20° und 760 Torr hydriert. Vom Katalysator wurde durch ein Hyflo-Filter abgenutscht und das Filtrat i.V. eingedampft. Der Rückstand lieferte aus Chloroform/Äther 108 mg Kristalle, Smp. 228–234°, identisch mit IX aus XII.

2-Imino-3,4-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidin-6-on (XVI, R^1 = H, R^3 = C_6H_5). Eine Lösung von 2,70 g (20 mmol) Phenylguanidin (XV, R^1 = H), Smp. 68–72°, und 4,3 g (26,8 mmol) Phenylpropiolsäuremethylester (IV, R^3 = C_6H_5) in 30 ml abs. Äthanol wurde während 40 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen i.V. wurde der Rückstand in Basen und Neutrales zerlegt. Die neutralen Anteile (1,23 g) wurden nicht untersucht. Die Basen (3,30 g) lieferten aus Chloroform/Äther 1,85 g farblose Rhomboeder, Smp. 288–290° (Zers.).

Chlorhydrat von XVI (R^1 = H, R^2 = C_6H_5). Aus Methanol/Äther farblose Stäbchen vom Doppel-Smp. 265–268°/290–295° (Umwandlung in Platten).

---

[6]) In [6] wird nur das Dibromhydrat beschrieben.

Photochemische Überführung von 7,8-Diphenyl-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (V, R^1 = H, R^3 = C_6H_5) *in XVI* (R^1 = H, R^3 = C_6H_5). Eine Lösung von 1,3 g V (R^1 = H, R^3 = C_6H_5), Smp. 239–241°, in 400 ml Acetonitril wurde während 25 Std. bei 20° in einer Quarz-Apparatur mit einer 150-Watt-Quecksilber-Hochdrucklampe bestrahlt. Die Lösung wurde hierauf i.V. eingedampft und der Rückstand in basische und neutrale Anteile zerlegt. Das Neutrale, 0,41 g braunes Öl, wurde nicht untersucht. 0,70 g Basen wurden an 20 g bas. Al_2O_3 chromatographiert; Fraktionen von 100 ml. Aus den mit Chloroform/Methanol 96:4 abgelösten Anteilen (107 mg) wurden aus Chloroform/Hexan 56 mg farblose Klötze vom Smp. 290–293° (Umwandlung in Prismen bei 270°) erhalten, identisch mit XVI (R^1 = H, R^3 = C_6H_5). *Chlorhydrat*: Aus Methanol/Äther Smp. 290–295°, identisch mit dem Chlorhydrat von XVI (R^1 = H, R^3 = C_6H_5) aus XV.

8-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-2,3,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-7-on (Subst. h, Tab. 2). Eine Lösung von 4,0 g 2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin (III-m) in 20 ml Acetessigester wurde während 10 Std. auf 150–158° (Aussentemperatur) erhitzt. Nach 16 Std. Stehen bei 20° nutschte man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Nach Waschen mit Methanol und Äther: 1,85 g Kristalle vom Smp. 293–298° (Umwandlung zu Nadeln ab 260°). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Chloroform/Äther blieb der Smp. bei 299–301° konstant.

8-(2,6-Dichlorphenyl)-7-methyl-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-5-on (Subst. i, Tab. 2). 6,4 g 2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin (III-m) und 4,15 g Tetrolsäureäthylester wurden in 60 ml abs. Äthanol während 72 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 20° dampfte man die Lösung i.V. ein. Der Rückstand wurde in neutrale und basische Anteile zerlegt: 0,8 g neutrale Anteile (nicht untersucht); 6,7 g Basen. Diese lieferten aus Aceton/Äther/Hexan 3,4 g Kristalle, Smp. 192–195°, aus Aceton/Äther/Hexan umkristallisiert Smp. 192–196°.

Beispiel der Aufarbeitung von Rohprodukten der Kondensation zu I; Isolierung von 1-[(1,3-Dioxo-3-phenyl)-propyl]-2-(2,6-dichloranilino)-2-imidazolin (VII, R^1 = *o,o'*-Dichlor, R^2 = C_6H_5). 5,0 g 2-(2,6-Dichloranilino)-2-imidazolin (III-m) und 4,65 g Benzoylessigester wurden während 32 Std. auf 130° (Badtemp.) erhitzt. Die zähflüssige Schmelze wurde in Chloroform/Äther 1:4 aufgenommen und in Basen und Neutrales zerlegt. Dabei fielen mit 2N HCl beige Flocken aus, die abgenutscht und getrennt weiterverarbeitet wurden.

Der in 2N HCl lösliche Teil der Basen, 4,91 g, wurde an 140 g bas. Al_2O_3 chromatographiert. Zum Nachwaschen jeder Fraktion dienten je 500 ml Eluierungsmittel. Aus den mit Chloroform/Äther 1:9 sowie 2:8 abgelösten Fraktionen kristallisierte ein Gemisch bestehend aus Ausgangsmaterial (III-m) und I (R^1 = *o,o'*-Dichlor, R^2 = C_6H_5). Die mit Chloroform/Äther 1:1 abgelösten Fraktionen lieferten durch Kristallisation aus Aceton/Äther I (R^1 = *o,o'*-Dichlor, R^2 = C_6H_5), Smp. 233–235° (415 mg). Die in den sauren Auszügen ausgefallenen Flocken wurden in Äthanol gelöst, mit alkoholischer HCl-Lösung bis zur kongosauren Reaktion versetzt und die Lösung eingedampft. Aus Aceton 1,51 g krist. *Chlorohydrat*, Smp. 157–162°, aus Äthanol/Aceton umkristallisiert farblose Würfel, Doppel-Smp. 163–165°/275–280° (Chlorhydrat von VII, R^1 = *o,o'*-Dichlor, R^2 = C_6H_5).

LITERATURVERZEICHNIS

[1] *C. Bülow*, Ber. deutsch. chem. Ges. *42*, 2594 (1909); *C. Bülow & K. Haas*, ibid. *42*, 4638 (1909).

[2] *A. N. Kost & F. Gents*, Ž. obšč. Chim. *28*, 2773 (1958); Chem. Abstr. *53*, 9197 g (1959); *E. J. Birr*, Z. wiss. Phot. *47*, 2 (1952); Chem. Abstr. *47*, 2617 (1953); *C. F. H. Allen, H. R. Beilfuss, D. M. Burness, G. A. Reynolds, J. F. Tinker & J. A. VanAllan*, J. org. Chemistry *24*, 787 (1959); *V. C. Chambers*, J. Amer. Chem. Soc. *82*, 605 (1960); *D. Libermann & R. Jacquier*, Bull. Soc. chim. France *1962*, 355; *K. Sirakawa*, J. Pharmac. Soc. Japan *78*, 1395 (1958).

[3] *H. Reimlinger & M. A. Peiren*, Chem. Ber. *103*, 3266 (1970); *H. Reimlinger, R. Jacquier & J. Daunis*, Chem. Ber. *104*, 2702 (1971).

[4] *C. H. Boehringer*, DOS. 2109524 (1. März 1971); DOS. 2011970 (13. März 1970); DOS. 2133998 (8. Juli 1971); Holl. Pat. 7209481 (7. Juli 1972); Franz. Pat. 7224710 (7. Juli 1972).

[5] *I. Benghiat & E. I. Becker*, J. org. Chemistry *23*, 885 (1958).

[6] *H. P. Härter, U. Stauss & O. Schindler*, Helv. *54*, 2114 (1971).

[7] *H. Stähle & H. Köppe*, Liebigs Ann. Chem. *1973*, 2175.

[8] *A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall & J. R. E. Hoover*, J. heterocycl. Chemistry *10*, 71 (1973).

[9] *D. W. Dunwell & D. Evans*, J. chem. Soc. Perkin I *1973*, 1588.