Archiv der Pharmazie

314. Band Mai 1981 Heft 5

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 385–391 (1981)

Antivirale Wirkstoffe, 18. Mitt.[1)]

2-Aminothiazole durch Spaltung der S-S-Bindung des Disulfidodicarbamidins

AlfredKreutzberger*)**)***) und Horst Schimmelpfennig****)

) Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und *) Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 2. Juni 1980

Bei der Umsetzung von Disulfidodicarbamidin **(1)** mit β-Diketonen **2** werden sowohl (2-Amino-5-thiazolyl)ketone **3** als auch 2,2′-Dithiobispyrimidine **4** und Pyrimidinthione **5** gebildet. Unter Verwendung von Ethanol/Kaliumcarbonat entstehen bei Raumtemp. sowohl aus aliphatisch symmetrisch **(2a–c)** als auch aus aliphatisch unsymmetrisch **(2d)** substsituierten, ferner aus fluorierten **(2e)** β-Diketonen, die korrespondierenden (2-Amino-5-thiazolyl)ketone **3a–e** als Hauptprodukte.

Antiviral Drugs, XVIII: 2-Aminothiazoles by Cleavage of the S-S-Bond of Disulfidodicarbamidine

Through the interaction of disulfidodicarbamidine **(1)** with β-diketones **2**, (2-amino-5-thiazolyl)ketones **3** as well as 2,2′-dithiobispyrimidines **4** and pyrimidinethiones **5** are formed. At room temperature in ethanol/potassium carbonate as reaction medium, the (2-amino-5-thiazolyl)ketones **3a–e** are formed as main products from β-diketones which are aliphatically symmetrically **(2a–c)** or aliphatically asymmetrically **(2d)** substituted or fluorinated **(2e)**.

Nachdem in zahlreichen Untersuchungen hat gezeigt werden können, daß die Kondensation des Hydrazin-N,N′-dicarbonsäurediamidins mit β-Dicarbonylverbindungen zu den 2,2′-Hydrazopyrimidinen führt[2,5)] und in dieser Verbindungsklasse Vertreter mit antineoplastischer Wirksamkeit[3–5)] auftreten, wurde für vergleichende Studien die Verfügbarkeit der S-S-analogen Verbindungen wünschenswert. Während bei Versuchen zur Realisierung dieser Konzeption gefunden wurde, daß durch Kondensation von Disulfidodicarbamidin **(1)** mit β-Diketonen **2** das System der 2,2′-Dithiobispyrimidine **4**

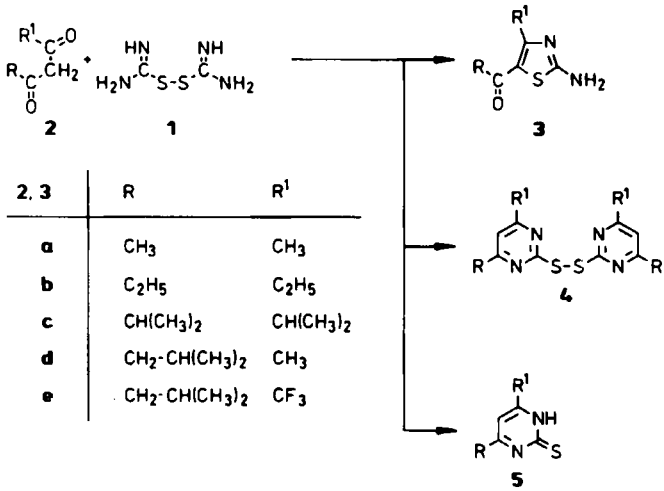
**) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 2. Mediterrankongreß der Chemotherapie, Nizza/Frankreich, Oktober 1980.

0365–6233/81/0505–0385 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981

erschlossen werden kann, wurde bei demselben Reaktionstyp eine simultan auftretende Spaltung der -S-S-Bindung unter Stabilisierung eines der entstehenden Bruchstücke zu einem (2-Amino-5-thiazolyl)keton **3** beobachtet[6]. Nunmehr ist der Anwendungsbereich der aufgefundenen Bildungsweise näher untersucht worden.

Hierbei zeigte sich, daß bereits bei Raumtemp. unter Verwendung von Ethanol und Kaliumcarbonat als Reaktionsmedium der Einsatz aliphatisch symmetrisch substituierter β-Diketone, wie 2,4-Pentandion **(2a)**, 3,5-Heptandion **(2b)** und 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion **(2c)**, zur Spaltung von **1** unter Bildung der korrespondierenden (2-Amino-5-thiazolyl)ketone **3a–c** führt. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß auch aliphatisch unsymmetrisch substituierte β-Diketone, wie 6-Methyl-2,4-heptandion **(2d)**, insbesondere auch fluorierte Reaktionspartner, wie 1,1,1-Trifluor-6-methyl-2,4-heptandion **(2e)**, diesem Reaktionstyp zugänglich sind und die entsprechenden Endprodukte **3d–e** liefern. In Abhängigkeit von der Struktur der Reaktionspartner **2** und der angewandten Reaktionsbedingungen werden bei der Umsetzung mit **1** sowohl (2-Amino-5-thiazolyl)ketone **3** als auch 2,2′-Dithiobispyrimidine **4** und Pyrimidinthione **5** gebildet. Die bei den vorliegenden Untersuchungen eingesetzten β-Diketone **2a–e** liefern in Ethanol/Kaliumcarbonat bei Raumtemp. **3a–e** als Hauptprodukte.



2, 3	R	R^1
a	CH_3	CH_3
b	C_2H_5	C_2H_5
c	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$
d	$CH_2\text{-}CH(CH_3)_2$	CH_3
e	$CH_2\text{-}CH(CH_3)_2$	CF_3

Die Struktur des Verbindungstyps **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. So lassen sich zunächst mögliche tautomere Formen aufgrund des in $[D_6]$DMSO aufgenommen ^{13}C-NMR-Spektrums von **3a** ausschließen. Da **3a** 6 chemisch nichtäquivalente Kohlenstoffatome aufweist, läßt sich diese Zahl im breitband-entkoppelten Spektrum direkt ablesen, denn jeder Peak entspricht einem C-Atom. Mit Hilfe der Off-Resonance-Entkopplung lassen sich die Signale für die beiden Methylgruppen in 4-Stellung des Thiazolringes bei 17.28 ppm und der Acetylgruppe bei 28.51 ppm eindeutig festlegen. Da C-Atome von Ketogruppen bei sehr tiefem Feld (180–210 ppm) absorbieren, muß das Signal bei 187.22 ppm dem C-Atom der Ketogruppe in 5-Stellung des

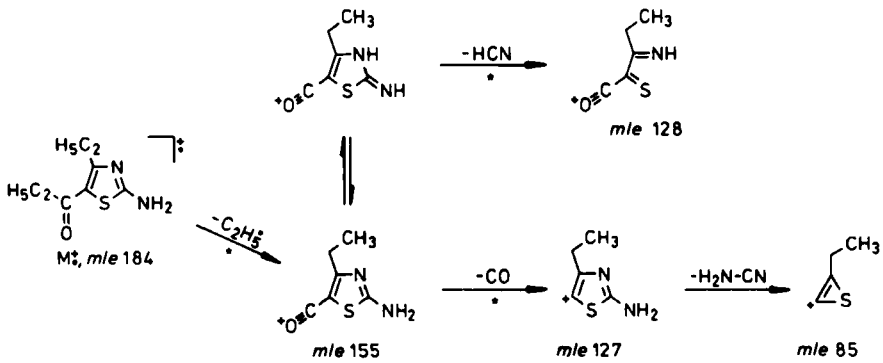
Thiazolringes zugeordnet werden. Die Lage der drei restlichen Ringkohlenstoffatome läßt sich nun ausgehend von den bekannten Grundwerten abschätzen[7,8]:

C-2		*C-4*		*C-5*	
Grundwert	: 152	Grundwert	: 143	Grundwert	: 118
Aminogruppe	: +19	Methylgruppe	: +9	Acetylgruppe	: +10
Abgeschätzt	: 171	Acetylgruppe in α-Stellung	: +6	Methylgruppe in α-Stellung	: −8
Gef.	: 169.57	Abgeschätzt	: 158	Abgeschätzt	: 120
		Gef.	: 156.70	Gef.	: 120.5

Aufgrund der gefundenen Werte läßt sich auch das ^{13}C-NMR-Spektrum von **3d** durch Vergleich interpretieren. Hier war vor allem die Stellung der Methyl- bzw. Isobutylgruppe festzustellen, um Aufschluß über den der Bildungsweise von **3** zugrunde liegenden Reaktionsmechanismus zu erhalten. In den Verbindungen **3a** und **3d** liegen die korrespondierenden Signale im gleichen Absorptionsbereich, wie die des C-Atoms der Ketogruppe bei 189.43 ppm und die Ringkohlenstoffatome C-2 bei 169.21 ppm, C-4 bei 156.57 ppm und C-5 bei 119.69 ppm. Da diese Übereinstimmung auch für den Methylkohlenstoff am C-4 mit 17.37 ppm zutrifft, muß sich die Isobutylgruppe mit 49.46 ppm für die CH_2-, 23.99 ppm für die CH- und 21.52 ppm für die CH_3-Gruppen in Nachbarschaft zur Ketogruppe befinden.

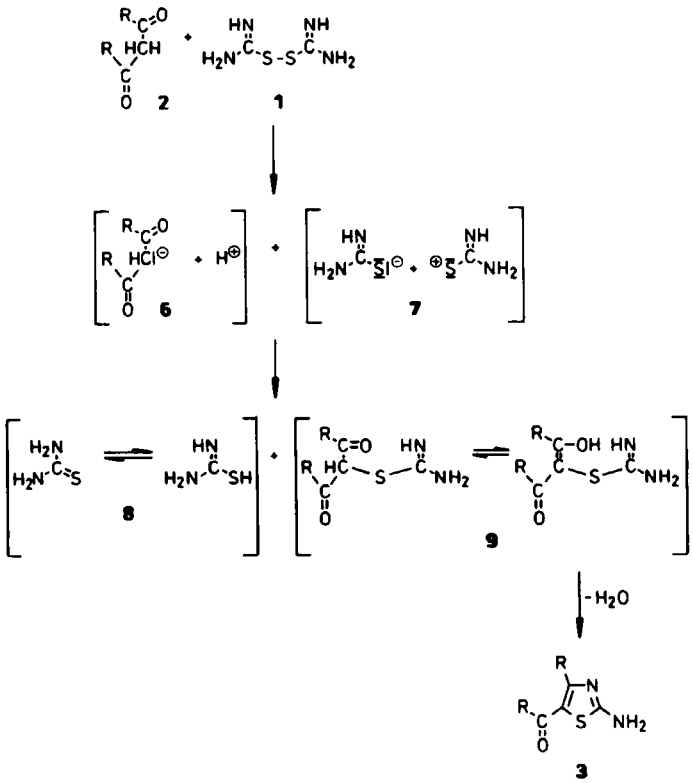
Die in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommenen ^{1}H-Kernresonanzspektren von **3** zeichnen sich durch die Banden der Aminogruppe der nicht fluorierten Verbindungen bei 7.7 ppm und der fluorierten Verbindungen bei 8.1 ppm aus. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **3c** zeigt deutlich, daß die Signale der Gruppen, die sich in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe befinden, nach tieferem Feld verschoben werden. So erscheinen die Signale der Isopropylgruppe zweimal als Septett, und zwar einmal, bedingt durch die Ketogruppe, zu tieferem Feld verschoben bei 3.70 ppm und 2.73 ppm mit J = 6.5 Hz für die CH-Protonen, zum anderen bei 1.12 ppm und 1.03 ppm als Dublett mit 6.5 Hz für die Methylgruppen. Die Banden der Aminogruppe verschwinden bei Zugabe von D_2O. Das Verhältnis der Integrale beträgt von tiefem nach hohem Feld 2 : 1 : 1 : 12.

Als Charakteristikum des Massenabbaus von **3** fällt die Abspaltung des zur Ketogruppe benachbarten Alkylrestes auf. Die nachfolgende Eliminierung von C=O ist bei allen untersuchten Verbindungen **3a–e** zu beobachten. Weiterhin sind HCN und H_2N-CN als Bruchstücke zu nennen, die als Indiz für die Spaltung des Thiazolringes[9] anzusehen sind. Bei den fluorierten Verbindungen wird zusätzlich Fluorwasserstoff und als Radikalion Fluor eliminiert.



In den IR-Spektren von **3** charakterisieren drei breite Banden zwischen 3380 und 3060 cm^{-1} die Streckschwingungen der Aminogruppe. Unterhalb 3000 cm^{-1} absorbieren die CH-Valenzschwingungen der Alkylsubstituenten. Um 1660 cm^{-1} liegen die Signale der Ketogruppe, die aber meist zusammen mit den Deformationsschwingungen der NH_2-Gruppe eine breite Bande um 1630 cm^{-1} bilden. Ausgeprägt ist die durch C=C- und C=N-Streckschwingungen verursachte Absorption um 1500 cm^{-1}, die durch die Gerüstschwingungen des Thiazolringes, die sich in zwei weiteren Banden bei 1600 cm^{-1} und 1380 cm^{-1} zeigen, wesentlich verstärkt wird.

Der zur Bildung von **3** führende Reaktionsmechanismus läßt sich aufgrund des Auftretens von Thioharnstoff als Nebenprodukt und insbesondere durch die aus der ^{13}C-Kernresonanz- und Massenspektroskopie gewonnenen Daten dahingehend postulieren, daß unter dem Einfluß von Kaliumcarbonat sowohl ein Proton am α-C-Atom der C-H-aciden β-Diketone zu **6** abgespalten wird, als auch **1** zwischen den beiden Schwefelatomen in einen positiv und einen negativ geladenen Teil **7** dissoziiert. Unter simultaner Abscheidung von Thioharnstoff **(8)** erfolgt dann Umsetzung des positiv geladenen Teils mit dem negativierten α-C-Atom des β-Diketons zu **9**. Letzteres stabilisiert sich unter Eliminierung von H_2O durch Cyclisierung zu **3**. Hierbei erfolgt der Ringschluß bevorzugt über das Carbonylkohlenstoffatom, das den Substituenten mit dem geringsten positiven induktiven Effekt trägt.



Im Mittelpunkt der chemischen Beweisführung für Strukturtyp **3** steht die Identität der nach dem hier beschriebenen Verfahren hergestellten Substanz **3a** mit einer durch Gegensynthese[10] gewonnenen Substanzprobe **3a**.

Bei der Prüfung auf chemotherapeutische Wirkungen wurden im System von **3** antivirale Effekte beobachtet. So vermag **3a** im Plaquereduktionstest in der Dosierung 50 µg/ml einen Kontrollwert von 100 % um 23 % bei Newcastle Disease-Virus herabzusetzen. Damit steht **3** in Parallele zu bereits bekannten virustatisch wirksamen Derivaten fünfgliedriger Heterocyclen, wie Pyrrolen[11], Furanen[12] und Isothiazolen[13].

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstsellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben und Geräte vgl.[1]

5-Acetyl-2-amino-4-methylthiazol **(3a)**

Eine Lösung von 10.0 g (0,1 mol) **2a** in 80 Ethanol wird mit 11,15 g (0,05 mol) **1** und 6,90 g (0,05 mol) Kaliumcarbonat versetzt. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird bei Raumtemp. gerührt. Innerhalb 67 h fallen aus der rotbraunen Lösung gelbliche Kristalle aus. Diese werden nach Waschen mit H_2O aus 50proz. Ethanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 3,5 g (22 % d. Th.); Schmp. 274° (Zers.); farblose Nadeln. IR (KBr): 3315, 3280, 3060 (NH_2), 2990, 2760 (CH_3), 1660 (C=O), 1600 (Gerüstschw.), 1500 (C=C/C=N, Gerüstschw.), 1380 cm^{-1} (Gerüstschw.). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 7,73* (s, breit; 2 H, 2-NH_2), 2,40 (s; 3 H, 5-CO-CH_3), 2,30 (s; 3 H. 4-CH_3), *austauschbar mit D_2O. – MS (70 eV/70°): m/e = 156 (52 %; M+), 141 (100 %; -CH_3, m* gef. 127,5, m*ber. 127,44), 114 (11 %; -HCN, -CO, m*gef. 92,2, m* ber. 92,17), 113 (17 %; -CH_3, -CO, m*gef. 90,5, m* ber. 90,56), 86 (7 %; -CH_3, -HCN, -CO, m* gef. 64,9, m* ber. 64,88). – $C_6H_8N_2OS$ (156,2) Ber.: C 46,1 H 5,16 N 17,9; Gef.: C 46,1 H 5,16 N 18,3.

2-Amino-4-ethyl-5-propionylthiazol **(3b)**

Analog **3a** werden 11,15 g (0,05 mol) **1** mit 12,8 g (0,1 mol) **2a** durch 22stdg. Rühren umgesetzt. Der kristalline Niederschlag wird mit Diethylether extrahiert. Beim Abdunsten des Ethers fallen gelbliche Kristalle aus, die aus Ethanol farblose Nadeln vom Schmp. 202° ergeben. Ausb. 1,9 g (10 % d. Th.). IR (KBr): 3340, 3290, 3120 (NH_2), 2980, 2915 (CH_3, CH_2), 1635 (C=O, NH_2-Deform.), 1515, 1500, 1485 cm^{-1} (C=C/C=N, Gerüstschw.). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 7,70* (s, breit; 2 H, 2-NH_2), 2,82 (q; 2 H, J = 7 Hz, 5-CO-$C\underline{H}_2$-CH_3), 2,62 (q; 2 H, J = 7 Hz, 4-$C\underline{H}_2$-CH_3), 1,13 (t; 3 H, J = 7 Hz, 5-CO-CH_2-$C\underline{H}_3$), 1,02 (t; 3 H, J = 7 Hz, 4-CH_2-$C\underline{H}_3$), *austauschbar mit D_2O. – MS (70 eV/60°C): m/e = 184 (41 %; $M^{+\cdot}$), 155 (100 %; -C_2H_5, m* gef. 130,5, m* ber. 130,57), 128 (5 % ; -C_2H_5, -HCN, m*gef. 105,7, m*ber. 105,70), 127 (5 %; -C_2H_5, -CO, m*gef. 104,0, m*ber. 104,06). -$C_8H_{12}N_2OS$ (184,3) Ber.: C 52,1 H 6,56 N 15,2; Gef.: C 52,3 H 6,59 N 15,4.

2-Amino-4-isopropyl-5-isopropionylthiazol **(3c)**

Entsprechend **3a** werden 11,15 g (0,05 mol) **1** und 15,6 g (0,1 mol) **2c** 24 h gerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat weitgehend eingeengt. Die Kristalle werden aus 60proz. Ethanol

umkristallisiert. Ausb. 1,5 g (7 % d. Th.); Schmp. 160°; farblose Nadeln. IR (KBr): 3360, 3310, 3120 (NH_2), 2980, 2940, 2880 (CH_3, CH), 1630 (C=O, NH_2-Deform.), 1560, 1530, 1500 cm^{-1} (C=C/C=N, Gerüstschw.). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 7,70* (s, breit; 2 H, 2-NH_2), 3,70 (sept; 1 H, J = 6,5 Hz, 5-CO-C<u>H</u>-$(CH_3)_2$, 2,73 (sept; 1 H, J = 6,5 Hz, 4-C<u>H</u>-$(CH_3)_2$), 1,12 (d; 6H, J = 6,5 Hz, 5-CO-CH-(C<u>H</u>$_3)_2$, 1,03 (d; 6H, J = 6,5 Hz, 4-CH-(C<u>H</u>$_3)_2$, * austauschbar mit D_2O. – MS (70 eV/120°): m/e = 212 (29 %; $M^{+\cdot}$), 169 (100 %; -C_3H_7, m* gef. 134,8, m* ber. 134,72), 142 (21 %; -C_3H_7, -HCN), 141 (14 %: -C_3H_7, -CO), 99 (15 % -C_3H_7, -HCN, -H_2N-CN). – $C_{10}H_{16}N_2OS$ (212,3) Ber.: C 56,6 H 7,60 N 13,2; Gef.: C 56,8 H 7,67 N 13,7.

3c-*Pikrat:* Schmp. 154°. – $C_{10}H_{16}N_2OS \cdot C_6H_3N_3O_7$ (441,4) Ber.: C 43,5 H 4,34 N 15,9; Gef.: C 43,5 H 4,27 N 16,2.

(2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl)-isobutylketon **(3d)**

Unter den Reaktionsbedingungen von **3a** werden 11,15 g (0,05 mol) **1** mit 14,2 g (0,1 mol) **2d** versetzt und 20 h gerührt. Der Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat bis fast zur Trocknei. Vak. eingeengt. Die Kristalle werden aus Ehanol/H_2O umkristallisiert. Ausb. 3,1 g (16 % d. Th.); farblose Nadeln. IR (KBr): 3320, 3280, 3095 (NH_2), 2950, 2860, 2740 (CH_3,CH_2,CH), 1650 (C=O), 1620 (NH_2-Deform.), 1600, 1510, 1480 cm^{-1} (C=C/C=N, Gerüstschw.). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 7,70* (s, breit; 2H, 2-NH_2), 2,43 (überlagert von [D_5]DMSO; 2H, 5-CO-C<u>H</u>$_2$-CH$(CH_3)_2$, 2,30 (s; 3H, 4-CH_3), ca. 2,1 (mc; 1H, J = 6,5 Hz, 5-CO-CH_2-C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 0,90 (d; 6H, J = 6,5 Hz, 5-CO-CH_2-CH(C<u>H</u>$_3)_2$, *austauschbar mit D_2O. – MS (70 eV/90°): m/e = 198 (19 %; $M^{+\cdot}$), 183 (9 %; – CH_3), 156 (37 %; – C_3H_6, m* gef. 123,0, m* ber. 122,91), 141 (100 %; – C_3H_6, – CH_3, m* gef. 127,5, m* ber. 127,44), 114 (31 %; – HCN, m* gef. 92,2, m* ber. 92,17). – $C_9H_{14}N_2OS$ (198,3) Ber.: C 54,5 H 7,12 N 14,1; Gef.: C 54,6 H 7,14 N 14,3.

(2-Amino-4-trifluormethyl-5-thiazolyl)-isobutylketon **(3e)**

11,15 g (0,05 mol) **1** und 19,6 g (0,1 mol) **2e** werden wie unter **3a** beschrieben 20 h gerührt. Nach Abnutschen des entstehenden Niederschlages und Einengen des Filtrates verbleibt ein öliger Rückstand. Durch Verreiben mit wenig Benzol läßt sich das gelbliche Öl zur Kristallisation bringen. Aus 50proz. Ethanol farblose Nadeln, Ausb. 1,3 g (5 % d. Th.); Schmp. 175°. IR (KBr): 3380, 3300, 3140 (NH_2), 2960, 2870 (CH_3, CH_2, CH), 1675 (C=O), 1640 (NH_2-Deform.), 1505 cm^{-1} (C=C/C=N, Gerüstschw.). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8,17* (s, breit; 2H, 2-NH_2), 2,55 (d; 2H, J = 6,5 Hz, 5-CO-C<u>H</u>$_2$-CH$(CH_3)_2$, 2,03 (mc; 1H, J = 6,5 Hz, 5-CO-CH_2-C<u>H</u>$(CH_3)_2$), 0,91 (d; 6H, J = 6,5 Hz, 5-CO-CH_2-CH(C<u>H</u>$_3)_2$), *austauschbar mit D_2O. – MS (70 eV/60°C): m/e = 252 (12 %; $M^{+\cdot}$), 237 (10 %; -CH_3), 217 (7 %; -CH_3, -HF, m* gef. 198,7, m * ber. 198,69), 210 (68 %; -C_3H_6), 195 (100 %; -C_3H_6, -CH_3), 183 (11 %; -CF_3), 168 (42 %; -C_3H_6, -CH_3, -HCN), 167 (37 %; -C_3H_6, -CH_3, -CO, m* gef. 143,0, m* ber. 143,02), 147 (24 %; -C_3H_6, -CH_3, -CO, -HF, m* gef. 129,5, m* ber. 129,40). – $C_9H_{11}F_3N_2OS$ (252,3) Ber.: C 42,8 H 4,39 N 11,1; Gef.: C 42,9 H 4,46 N 11,2.
In sämtlichen Versuchen zur Darstellung von **3a–e** wird Thioharnstoff gebildet; zu seinem Nachweis kann er aus den jeweiligen Rohprodukten durch Ethanol extrahiert werden.

Literatur

1 17. Mitt.: A. Kreutzberger, J. E. Herz, R. E. Mantecón und A. Murillo, Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 41 (1981).
2 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. *81*, 6017 (1959).
3 A. Kreutzberger, Chem. Ber. *99*, 2237 (1966).

4 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 115 (1979).
5 A. Kreutzberger und G. Rißе, Arch. Pharm. (Weinheim) *313*, 244 (1980).
6 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Justus Liebigs Ann. Chem., im Druck.
7 R. Garnier, R. Faure, A. Babadjamian und E.-J. Vincent, Bull. Soc. Chim. Fr. *1972*, 1040.
8 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Strukturaufklärung organischer Verbindungen, S. C90, C120, C135, Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York 1976.
9 G. M. Clarke, R. Grigg und D. H. Williams, J. Chem. Soc. B *1966*, 339.
10 P. M. Kochergin, Zh. Obshch. Khim. 26, 2897 (1956); C. A. *51*, 8072 f (1957)
11 F. M. Schabel, W. R. Laster, R. W. Brockmann und H. E. Skipper, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *83*, 1 (1953).
12 E. W. Hurst und R. Hull, J. Med. Pharm. Chem. *3*, 215 (1961).
13 A. R. Rao, J. A. McFadzean und K. Kamalakshi, Lancet *2966* I, 1068.

[Ph 277]

Arch. Pharm. (Weinheim) *314*, 391–394 (1981)

4,6-Dialkylierte Pyrimidinderivate

Alfred Kreutzberger*)**)****) und Horst Schimmelpfennig***)

) Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und *) Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 2. Juni 1980

β-Diketone **2**, in denen mindestens 1 R einen unverzweigten aliphatischen Rest darstellt, reagieren mit Guanidincarbonsäureamid **(1)** bereits bei Raumtemperatur unter Bildung der entsprechenden 2-Ureidopyrimidine. 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion **(2a)** und 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandion **(2b)** setzen sich mit **1** jedoch erst bei erhöhter Reaktionstemperatur um, und zwar unter Bildung der korrespondierenden 2-Aminopyrimidine **3a und 3b**. Unter den 2-Ureidopyrimidinen finden sich Vertreter mit hypnotischer Wirksamkeit.

4,6-Dialkylated Pyrimidine Derivatives

β-Diketones **2** in which at least one R group represents an unbranched aliphatic chain react with guanidinecarboxamide **(1)** at room temperature to form 2-ureidopyrimidines. 2,6-Dimethyl-3,5-heptanedione **(2a)** and 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedione **(2b)**, however, react with **1** only at elevated temperature to yield the 2-aminopyrimidines **3a and 3b**. Some of the 2-ureidopyrimidines exhibit hypnotic activity.

****) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des College of Pharmacy and Pharmacal Sciences, Howard University, Washington, D.C./USA, August 1979.

0365–6233/81/0505–0391 $ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1981