

Über polycyclische 2-Alken-1-on—Guanidin-Kondensate*

Über Heterocyclen, 43. Mitt.

Von

Winfried Wendelin und Anton Harler

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Graz,
Österreich

(Eingegangen am 6. Juni 1975)

Polycyclic 2-Alken-1-one—Guanidine Condensates

Guanidine reacts with 1,3-diphenyl-2-propen-1-one to yield not only the dihydropyrimidine **2 a**² and the aromatic compound **3 a**², but also a bicyclic base, 2,4,6,8-tetraphenyl-2,8-dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine (**4**). Action of 4-phenyl-3-buten-2-one on guanidine generates a 2 : 2-condensate, 7-methyl-4,5-diphenyl-4,4*a*,5,6,7,8,10,10*a*-octahydro-7,10*a*-methano-pyrimido[4,5-*d*]diazocine-2,9(1*H*, 3*H*)-diimine **12 R** besides the methylphenylpyrimidinamine **3 b**². The structural formulae **4** and **12** are proved by NMR-spectra. The mass spectra and the mechanisms of the formation of **4** and **12** are also discussed.

Guanidin reagiert — wie wir vor kurzer Zeit mitteilten^{1, 2} — mit 2-Alken-1-onen, unabhängig vom angewandten Molverhältnis, im allgemeinen nur zu monocyclischen 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimininen des Typs **1**. Im Gegensatz dazu bilden sich bei der Einwirkung von 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on bzw. von 4-Phenyl-3-buten-2-on auf Guanidin auch kondensierte Heterocyclen. Über diese Verbindungen soll in der vorliegenden Abhandlung berichtet werden.

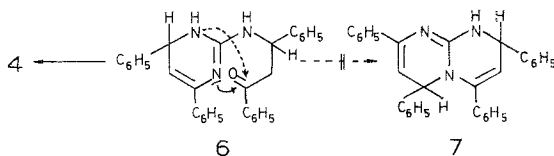
1,3-Diphenyl-2-propen-1-on setzt sich mit Guanidin primär zum instabilen 4,6-Diphenyl-3,4-dihydro-2(1*H*)-pyrimidinimin (**2 a**)** um; **2 a** spaltet in Äthanol schon bei Raumtemperatur Wasserstoff unter Bildung von **3 a** ab, reagiert aber mit wäßr. HCl zum stabilen Salz **2 a** · HCl und konnte so nachgewiesen werden².

* Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zum 70. Geburtstag gewidmet.

** NMR-spektroskopisch kann nicht entschieden werden, ob die Kondensationsprodukte als Pyrimidinimine oder als isomere Pyrimidinamine oder als Isomerengemische vorliegen, vgl. ¹. Stellvertretend für die zutreffende Formulierung wird hier vereinfachend stets von Pyrimidinimininen gesprochen.

Im NMR-Spektrum des Hydrochlorids $4 \cdot \text{HCl}$ (in CF_3COOD) zeigt ein Singulett der Intensität 4 bei $\tau = 4,73$ ppm an, daß die Resonanzen der vier Protonen H-2, H-3, H-7 und H-8 beim Pyrimidopyrimidinylium-ion zusammenfallen; für die H-Atome der Phenylreste in Position 2 und 8 bzw. 4 und 6 (oder vice versa) treten zwei scharfe Singuletts bei $\tau = 2,33$ bzw. 2,44 ppm auf.

Alle diese Befunde sprechen für eine symmetrische Struktur von 4^* bzw. $4 \cdot \text{HCl}$. Die Bildung von 4 dürfte demnach so vor sich gehen, daß das Primärprodukt **2 a** mit einem zweiten Molekül 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on zunächst zu einem 1,6-Dihydro-2-(oxodiphenylpropylamino)-4,6-diphenylpyrimidin** **6** reagiert; **6** cyclisiert dann durch nukleophile Addition des N-3 (ausgezogener Pfeil) an die Carbonylgruppe (und Wasserabspaltung) zum symmetrischen* Pyrimidopyrimidin **4**. Ein Ringschluß zum unsymmetrischen Pyrimidopyrimidin **7** (strichlierter Pfeil) wird hingegen nicht beobachtet***.



Im Massenspektrum des Pyrimidopyrimidinyliumchlorids $4 \cdot \text{HCl}$ ($M = 475$) erscheint neben den Peaks für HCl (m/e 36, base peak und m/e 38, relative Intensität = 36) bei m/e 439 ein Peak mit der $R. I. = 1$, der dem M^+ -Peak der Base **4** entspricht und ihre Summenformel absichert; M^+ spaltet leicht drei H-Atome ab, wobei Pyrimidopyrimidinylium-ionen **5** (m/e 436, $R. I. = 1$) entstehen. Bevorzugt zerfällt M^+ aber zu $\text{C}_{15}\text{H}_{11}$ -Kationen (m/e 191, $R. I. = 12,5$), die durch Abspaltung eines Diphenylaminopyrimidins oder der Guanidngruppierung (in diesem Falle entstehen $2 \text{C}_{15}\text{H}_{11}^+$ -Ionen aus M^+) gebildet werden können.

Daneben findet man noch zwei charakteristische Fragmentfolgen, die mit m/e 232 ($R. I. = 1$), vermutlich **8**, einerseits und m/e 206 ($R. I. = 3$), wahrscheinlich **9**, andererseits beginnen; m/e 232 bzw. m/e 206 verlieren Phenylreste und bilden Bruchstücke m/e 155 bzw. 129 ($R. I. = 10$ bzw. 7). m/e 232 und 129 bzw. m/e 206 und 155 könnten alternativ auch aus dem Fragment $M^+ - 77$ (m/e 362, $R. I. = 2$) entstehen.

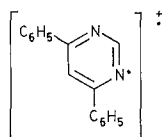
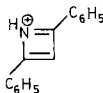
Eine zweite höherkondensierte Base (**12**) konnten wir — neben 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin (**3 b**)² aus den Reaktionsgemischen

* Vgl. die Fußnote auf S. 134.

** Vgl. die Fußnote auf S. 133.

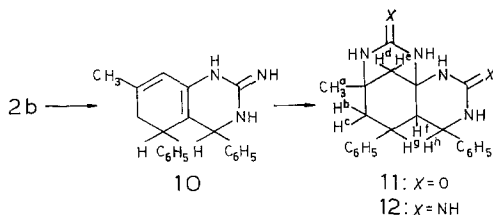
*** Bei früheren Versuchen zur Umsetzung von Guanidin · HCl mit Crotonaldehyd hat einer von uns³ bereits ein analog gebautes Produkt, das 4,6-Dihydroxy-2,8-dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-9a-pyrimido-[1,2- α]pyrimidinyliumchlorid, erhalten. Auch diese Verbindung ist symmetrisch gebaut, was durch Umsetzung mit 2,4-Xylenol zu einem 2,5,8,10-Tetramethyl-2,3,5,6,6a,11b-hexahydro-1H-7-oxa-3,4,11c-triazabenz-[de]anthracen bewiesen werden konnte³.

der Umsetzungen von 4-Phenyl-3-buten-2-on mit Guanidin erhalten. Aus dem Massenspektrum und der Analyse ergab sich die Summenformel dieser Base mit $C_{22}H_{26}N_6$, die Verbindung mußte also durch Konden-

8, *m/e* 2329, *m/e* 206

sation von zwei Molekülen Phenylpropenon mit zwei Molekülen Guanidin entstanden sein. Nach unseren Erfahrungen¹ kommt für eine derartige Verbindung zunächst die Struktur des dimeren 3,3',4,5,6,6'-Hexahydro-4-methyl-6,6'-diphenyl-4,4'-methylen-bis-[2(1*H*)-pyrimidinimins] in Betracht; zahlreiche Fragmente, die im MS (s. u.) zwischen dem Mono- und dem Dimeren-Molekülpeak auftreten, sowie ein wenig charakteristischer Peak für *M*/2 zeigten jedoch^{1, 4}, daß die erhaltene Base stärker kondensiert sein muß. Außerdem fanden wir im NMR-Spektrum von **1** kein Signal für ein olefinisches Proton und nur ein Signal mit der für $C_6H_5-CH-NH-C=N$ charakteristischen chem. Verschiebung, dafür aber Signale für zwei Methylengruppen, so daß wir auch andere denkbare Dimerenformeln ausscheiden konnten.

Die obengenannten Befunde stimmten weitgehend mit jenen überein, die unser Arbeitskreis⁴⁻⁶ bereits bei der Aufklärung eines 4-Phenyl-3-buten-2-on-Harnstoff-Kondensationsproduktes, des 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4 a,5,6,7,8,10,10 a-octahydro-7,10 a-methanopyrimido[4,5-*d*][1,3]-diazocin-2,9(1*H*, 3*H*)-dions (**11**) erhielt. Wir untersuchten daher, ob das von uns dargestellte Produkt als 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4 a,5,6,7,8,10,10 a-octahydro-7,10 a-methanopyrimido[4,5-*d*]-[1,3]-diazocin-2,9(1*H*, 3*H*)-diimin (**12**)* vorliegt, welches analog wie die Dioxoverbindung **11**⁴ z. B. durch Kondensation eines primär gebildeten Dihydropyrimidinimins **2 b** mit Phenylbutenon zum Chinazolinimin **10** und weiter mit Guanidin zum Pyrimidodiazocin **12** entstehen könnte:

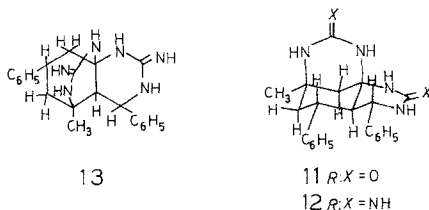


* Vgl. die Fußnote auf S. 133.

Das NMR-Spektrum des Diimins **12***, welches dem der Dioxoverbindung **17** sehr ähnlich ist, vgl. ⁴, spricht für die angegebene Strukturformel: Insbesondere passen die Signale für die Protonen H^d und H^e bzw. H^b und H^c der beiden Methylgruppen gut zur Formel **12**, weil sie ein ungestörtes *AB*-System (Resonanzen bei $\tau = 7,43$ und $7,64$ ppm, $J = 13$ Hz) bzw. den *AB*-Teil eines *ABX*-Systems ($7,75$ — $8,10^m$ ppm) anzeigen. Glatt dem tertiären Proton H^h zuordnen läßt sich ferner das Dublett bei $\tau = 5,42$ ppm ($J = 10$ Hz). Die Signale zweier weiterer tertiärer Protonen (H^f und H^g) sind in einem Multiplett bei $\tau = 6,8$ — $7,4$ ppm vereinigt und können — anders als bei der Dioxoverbindung **11**⁴ — nicht exakt analysiert werden; immerhin zeigen Doppelresonanzversuche auch bei **12**, daß H^g und (oder) H^f in Nachbarschaft zur Methylengruppe mit den Protonen H^b und H^c steht und daß H^f (oder H^g) mit H^h benachbart ist, was mit Formel **12** gut übereinstimmt.

Andere, prinzipiell auch mögliche Strukturformeln für die dargestellte Base lassen sich auf Grund des NMR-Spektrums ausschließen: Bei **13**⁴ z. B. sind beide Methylengruppen einem tert. H-Atom benachbart; daher sollte im NMR-Spektrum von **13** — anders als in dem von **12**, siehe oben — kein ungestörtes *AB*-System auftreten.

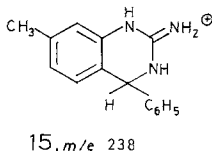
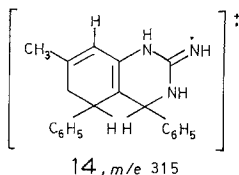
Auf Grund des NMR-Spektrums des Methanopyrimidodiazocindions **11**, in dem die Signale für H^f und H^g getrennt auftreten und mit Hilfe von Entkoppelungsversuchen analysiert werden konnten, erstellten *Wendelin* und *Fuchsgruber*⁴ für **11** die Stereoformel **11 R**. Sie postulieren ferner, daß sich die angegebene Konformation erst im letzten Syntheseschritt (für **12**: **10** $\rightarrow$ **12**) aus räumlichen Gründen ergibt. Bei **12** ist dem NMR-Spektrum lediglich zu entnehmen, daß H^h in Transstellung zu H^f steht (große Kopplung, 10 Hz); dennoch darf — unter der Voraussetzung, daß die Synthese von **12** analog wie die von **11** vor sich geht — angenommen werden, daß dem Diimin — in Analogie zu **11 R** — die Stereoformel **12 R** zukommt.



Die Fragmentierung von **12** ($M = 374$) im Massenspektrographen unterscheidet sich beträchtlich von derjenigen, die die Dioxoverbindung **11** erfährt⁴: Das Molekülion verursacht (im Gegensatz zu **11**) nur einen schwachen Peak (*R. I.* = 1) und fragmentiert bevorzugt unter Abspaltung von Guanidin zum Chinazoliniminkation **14** (*m/e* 315, *R. I.* = 23);

* Vgl. die Fußnote auf S. 133.

14 verliert einen Phenylrest und zerfällt zu Kationen wie **15**, m/e 238 ($R. I. = 21$). Ein weiterer wichtiger Peak entsteht vermutlich durch Benzylideniminiumionen (m/e 106, $R. I. = 34$, größter Peak über dem „base peak“ mit m/e 31), die aus M^+ sowie allen anderen bisher genannten Fragmenten herausgeschlagen werden können.



Peaks relativ großer Intensität erscheinen ferner für m/e 91 ($R. I. = 10$), m/e 77 ($R. I. = 11$), m/e 59 ($R. I. = 12$) und m/e 43 ($R. I. = 30$); sie könnten (in der genannten Reihenfolge) z. B. durch Benzyl-, Phenyl- und Guanidinkationen bzw. durch Cyanamidiumionen entstehen.

Die bei der Dioxoverbindung **11** als wichtigste Fragmentierungsreaktion beobachtete Abspaltung von Styrolkationen bzw. Benzylideniminiumionen⁴ unterbleiben beim Diimin **12** fast völlig, vgl. Tab. im exper. Teil.

Versuche, das Chinazolinimin **10**, welches vermutlich als Zwischenprodukt bei der Synthese des Methanopyrimidodiazocindiimins **12** auftritt, durch Umsetzung von Guanidin mit überschüssigem 4-Phenyl-3-propen-2-on (1 : 2, 1 : 3, 1 : 4) aufzubauen, sind bisher fehlgeschlagen. Wir erhielten — laut Dünnschichtchromatographie — in allen Fällen ausschließlich 4-Methyl-3-phenyl-2-pyrimidinamin **3 b** und das 2 : 2-Kondensationsprodukt **12**. Am stufenweisen Aufbau des Chinazolinimins **10** bzw. des Methanopyrimidodiazocindiimins **12** auf anderen Wegen wird gearbeitet.

Experimenteller Teil *

Allgemeines (vgl. auch ²): Die Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt; für die Dünnschichtchromatogramme (DC) verwendeten wir Platten mit Kieselgel GF 254, 2 Stdn. bei 120° getrocknet. Zur Anfärbung vgl. ².

1. 2,4,6,8-Tetraphenyl-1,2,8,9-tetrahydro-9a-pyrimido[1,2-a]-pyrimidinylumchlorid (**4** · HCl)

a) Man erhitzt 5,9 g Guanidin und 20,8 g 1,3-Diphenyl-2-propen-1-on in 100 ml Benzol am Wasserabscheider unter Rühren bis zur Beendigung der Wasserabscheidung und schüttelt nach dem Erkalten das Reaktionsgemisch mit 25 ml 4*N*-wäßr. HCl aus. Die dabei gebildeten zwei Phasen (Benzol/H₂O) und die Gallerte zwischen den beiden Phasen werden getrennt;

* Mikroanalysen: Dr. J. Zak, Physikalisch-chemisches Institut der Universität Wien.

aus der Gallerte kristallisieren beim Stehen 13 g **2a** · HCl, vgl. ². Aus der Benzolphase fallen allmählich 3,24 g **4** · HCl aus. Farblose Polyeder aus *EtOH*, Schmp. 269°. *DC* (Fließmittel $\text{CHCl}_3\text{—MeOH—AcOH}$ 90 : 30 : 5): $hR_f = 88$ (hR_f von **2a** · HCl: 68).

$\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{Cl}$. Ber. C 78,21, H 5,50, N 8,82, Cl 7,44.

Gef. C 78,39, H 5,59, N 8,70, Cl 7,46.

NMR-Spektrum (100 MHz, in CF_3COOD) und Massenspektrum: siehe S. 134 bzw. 135.

b) 2,4,6,8-Tetraphenyl-2,8-dihydro-1H-pyrimido[1,2—*a*]pyrimidin (**4**) aus **4** · HCl: 0,5 g **5** werden in 20 ml absol. *EtOH* gelöst, unter Rühren bei 20° mit einer aus 0,024 g Na und 10 ml absol. *EtOH* dargestellten NaOEt -Lösung versetzt, 24 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt, filtriert und die Lösung eingedampft; farblose Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 146°, Ausb. 0,41 g. *DC*: hR_f wie bei **4** · HCl sub 1a).

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{N}_3$. Ber. C 84,71, H 5,73, N 9,56.

Gef. C 84,25, H 5,83, N 9,60.

NMR-Spektrum (60 MHz, in *DMSO*): Vgl. S. 135.

2. 7-Methyl-4,5-diphenyl-4,4a,5,6,7,8,10,10a-octahydro-7,10a-methanopyrimido[4,5—*d*]-[1,3]-diazocin-2,9(1H,3H)diimin (**12**)

a) 5,9 g Guanidin und 14,6 g 4-Phenyl-3-buten-2-on werden in einem mit einem Natronkalkrohr verschlossenen Erlenmeyerkolben am Magnet-rührer im Ölbad erwärmt: Die Reaktanten vermischen sich bei 60°, reagieren heftig (Innentemp. steigt auf 110°) und werden zur Vervollständigung der Reaktion noch 20 Min. auf 125° erhitzt. Man pulverisiert die Schmelze, löst in der Hitze in 60 ml *EtOH* und erhält beim Erkalten 1,8 g **12**. Farblose Nadeln aus $\text{H}_2\text{O—EtOH}$ (1 : 1), Schmp. 268°. *DC* (Fließmittel $\text{CHCl}_3\text{—MeOH—AcOH}$ 90 : 30 : 5): $hR_f = 16$; $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6$.

Die Analysenwerte stimmen nicht, da **12** rasch CO_2 aufnimmt bzw. nicht carbonatfrei dargestellt werden konnte (Nachweis mit BaCl_2). Das Massenspektrum von **12** sowie die Analysenwerte des Dipikrats (s. u.) bestätigen aber die angegebene Summenformel.

NMR-Spektrum (100 MHz, in CF_3COOD) und Massenspektrum: Vgl. S. 137 bzw. 138.

Aus dem äthanol. Filtrat von **12** erhält man nach Eindampfen, Aufnehmen des Rückstandes in CHCl_3 , Ausschütteln mit 150 ml 2N-HCl, Alkalisieren und Extrahieren der wäßr. Phase mit Äther, Trocknen des Äthers über Na_2SO_4 und Eindampfen 1,2 g 4-Methyl-6-phenyl-2-pyrimidinamin **3b**; es schmilzt nach Umkristallisieren aus *EtOH* bei 175° (Schmp. ⁷ 173°) und war lt. *DC* und IR-Spektrum identisch mit einem nach *Wendelin* und *Harler*² dargestellten Produkt **3b**.

b) *Dipikrat* von **12**: 0,4 g **12** werden in 50 ml $\text{H}_2\text{O—EtOH}$ (1 : 1) gelöst und in der Wärme mit 0,9 g Pikrinsäure in 7 ml *EtOH* versetzt. Nach längerem Stehen bei 5° fallen 0,35 g **12-Dipikrat** aus. Gelbe Nadeln aus *EtOH*, Schmp. 272°. *DC*: hR_f wie bei **12** sub 2a).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6 \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$. Ber. C 49,05, H 3,87, N 20,19.

Gef. C 48,84, H 3,86, N 20,23.

Literatur

- ¹ W. Wendelin und A. Harler, Mh. Chem. **105**, 563 (1974).
- ² W. Wendelin, A. Harler und A. Fuchsgruber, Mh. Chem., **107**, 141 (1976).
- ³ W. Wendelin, Mh. Chem. **105**, 382 (1974).
- ⁴ W. Wendelin und A. Fuchsgruber, Mh. Chem. **105**, 755 (1974).
- ⁵ H. Brunetti, Dissertationen, Graz 1961.
- ⁶ H. Ziegler, Dissertation, Graz 1970.
- ⁷ P. N. Evans, J. prakt. Chem. **48**, 489 (1893).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Dr. W. Wendelin
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Graz
Universitätsplatz 1
A-8010 Graz
Österreich*