

Notiz zur Reaktion von 3-Acylchromonen mit Amidinen¹⁾

Werner Löwe

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin,
Königin-Luise-Straße 2—4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 2. November 1976

3-Acylchromone **1** reagieren mit amidingruppenhaltigen Verbindungen in Gegenwart von Natriumethylat zu 5-Hydroxy-5*H*-benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinen und 5-Acylpyrimidinen **2**, welch letztere auch ausschließlich entstehen können.

Note on the Reaction of 3-Acylchromones with Amidines

3-Acylchromones **1** react with compounds containing amidine groups in presence of sodium ethoxide to give 5-hydroxy-5*H*-benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines and 5-acylpyrimidines **2**, the latter of which can also be formed exclusively.

Eine kürzlich erschienene Mitteilung²⁾, in der unter anderem Reaktionen von 4-Oxo-4*H*-chromen-3-carbaldehyd (Chromon-3-carbaldehyd) mit amidingruppenhaltigen Verbindungen beschrieben werden, veranlaßt mich zu einigen Anmerkungen. — Bereits von *Menichi* und Mitarbeitern³⁾ wurde 3-Acetylchromon mit Acetamidin und Guanidin umgesetzt. Die Strukturformeln für die Reaktionsprodukte mußten jedoch geändert werden⁴⁾. Dabei wurde erkannt¹⁾, daß 3-Acetylchromon mit Acetamidin in Gegenwart von Natriumethylat zu einem cyclischen Halbketal reagiert, welches zum Lacton oxidiert werden kann. Gleichzeitig entsteht ein 5-Acylpyrimidin. Die Reaktion von Chromon-3-carbaldehyd⁵⁾ mit Formamidin⁶⁾ ist als Fortsetzung dieser Untersuchungen anzusehen. Hinsichtlich des Reaktionsablaufes bestehen keine prinzipiellen Unterschiede zu dem von *Petersen* und *Heitzer*²⁾ mitgeteilten.

Daß 3-Acylchromone **1** mit Amidinen oftmals neben cyclischen Halbacetalen oder -ketalen noch 5-Acylpyrimidine vom Typ **2** liefern, ja sogar ausschließlich in dieser Richtung reagieren, hängt von der Nucleophilie des Amidins ab, ist also beeinflussbar durch die Art der Hilfsbase und der Amidinsubstituenten.

1) W. Löwe, vorgetragen auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, 27.—31. Aug. 1975 in München [Referate vom 4. Sept. 1975 in Dtsch. Apoth. Ztg. **115**, 1326 (1975); Pharm. Ztg. **120**, 1314 (1975)].

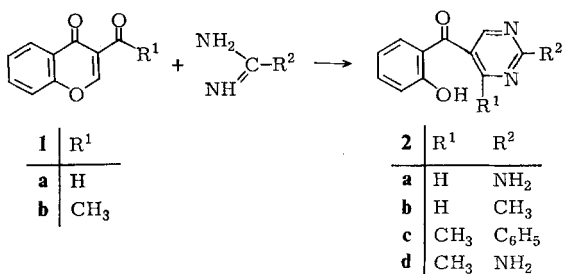
2) U. Petersen und H. Heitzer, Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1663.

3) G. Menichi, C. Pene, M. Hubert-Habart, N. Platzer, A. Chentin und R. Royer, Chim. Ther. **1970**, 6, 422.

4) W. Löwe, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), im Druck.

5) F. Eiden und H. Haverland, Arch. Pharm. (Weinheim Ger.) **300**, 806 (1967); H. Harnisch, Liebigs Ann. Chem. **765**, 8 (1972).

6) W. Löwe, Synthesis **1976**, 274.



4-Oxo-4*H*-chromen-3-carbaldehyd (**1a**) führt bei der Umsetzung mit Guanidin zu zwei Verbindungen: In guter Ausbeute wurde **2a** isoliert; aus dem Filtrat konnte 2-Amino-5*H*-benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-5-on²⁾ erhalten werden. Dessen Bildung ist nur aus einem Halbacetal vorstellbar, das unter den gegebenen Bedingungen sofort zum Lacton weiteroxidiert wird.

Läßt man **1b** mit Guanidin reagieren, so entsteht ausschließlich **2d**, dessen Struktur von Menichi³⁾ als 2-Amino-5-acetyl-6-(2-hydroxyphenyl)pyrimidin bezeichnet wird. Die Verbindung **2d** liegt analog anderen 5-Acylpyrimidinen als gelbe Kristalle vor und zeigt eine positive FeCl₃-Reaktion. Die IR-Absorption bei 1625 cm⁻¹ ist der Carbonylgruppe, die Frequenz bei 1680 cm⁻¹ wohl der Guanidylstruktur zuzuordnen. Die massenspektrometrische Fragmentierung, die zu *m/e* = 120 und 121 führt, ist typisch für 2-Hydroxybenzoyl-Verbindungen. Das UV-Spektrum von **2d** (λ_{max} = 345, 292 nm) ist gut mit dem von **2a** (λ_{max} = 340, 288 nm) vergleichbar.

In ähnlicher Weise wie mit Guanidin reagiert **1a** mit Acetamidin und **1b** mit Benzamidin, wobei in Gegenwart von Natriumethylat **2b** bzw. **2c** entstehen.

Experimenteller Teil

Reaktion von 3-Acylchromonen mit Amidinen. — Allgemeine Vorschrift am Beispiel von (2-Amino-4-methyl-5-pyrimidyl)(2-hydroxyphenyl)keton (2d): Zu einer Lösung von 2.76 g (0.12 mol) Natrium in 150 ml wasserfreiem Ethanol gibt man 5.7 g (0.006 mol) Guanidinhydrochlorid und filtriert. Dem Filtrat fügt man nach und nach 5.64 g (0.03 mol) 3-Acetylchromon (**1b**) hinzu und erhitzt 24 h unter Rückfluß. Nach Verdampfen des Ethanols i. Vak. wird der Rückstand in Eis/Wasser aufgenommen und die Lösung mit verd. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Das ausgefallene Rohprodukt **2d** wird gesammelt, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 204°C; Ausb. 5.5 g (80%). — IR (KBr): 3280, 3120, 1680, 1625 cm⁻¹. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2.45 (s; 3H, CH₃), 6.75–7.55 (m; 4H, Aromaten-H), 7.25 (s, breit; 2H, NH₂), 8.2 (s; 1H, 4-H), 10.6 (s; 1H, OH). — MS: *m/e* = 229 (100%; M⁺). — UV [Methanol (Uvasol der Fa. Merck)]: λ_{max} (ε) = 345 Schulter (6900), 292 nm (13 100).

Entsprechend werden (2-Amino-5-pyrimidyl)(2-hydroxyphenyl)keton (**2a**) aus Chromon-3-carbaldehyd (**1a**) und Guanidin in 24 h, (2-Hydroxyphenyl)(2-methyl-5-pyrimidyl)keton (**2b**) aus **1a** und Acetamidin in 5 h sowie (2-Hydroxyphenyl)(2-phenyl-5-pyrimidyl)keton (**2c**) aus **1b** und Benzamidin in 5 h dargestellt. Ausbeute und Daten dieser Produkte enthält Tabelle 1.

Tabelle 1. Hergestellte (2-Hydroxyphenyl)(5-pyrimidyl)ketone **2a–c**

2	Ausb. (%)	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
				C	H	N
a	46	208–209 ^{a)}	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ (215.2)	Ber. 61.39 Gef. 61.21	4.22 4.11	19.52 19.48
b	65	113 ^{b)}	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂ (214.2)	Ber. 67.28 Gef. 67.05	4.71 4.52	13.08 13.00
c	77	74 ^{b)}	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₂ (290.3)	Ber. 74.47 Gef. 74.25	4.86 4.97	9.65 9.55

a) Nach Umkristallisation aus Aceton/Wasser.

b) Nach Umkristallisation aus Ethanol.

[241/76]