

- [11] *B. E. Mann*, Adv. Organometal. Chemistry 12, 135 (1974).
[12] *L. J. Todd & J. R. Wilkinson*, J. organometal. Chemistry 77, 1 (1974).
[13] *R. Poilblanc & M. Bigorgne*, J. organometal. Chemistry 5, 93 (1966).
[14] *R. B. King & M. S. Saran*, Inorg. Chemistry 13, 74 (1974).
[15] *W. M. Butler, W. A. McAllister & W. M. Risen jr.*, Inorg. Chemistry 13, 1702 (1974).
[16] *G. Yagupsky & M. Cais*, Inorg. chim. Acta 12, L27 (1975).
[17] *J. F. White & M. F. Farona*, J. organometal. Chemistry 37, 119 (1972).
[18] *J. A. Connor*, University of Manchester, persönliche Mitteilung.

133. Studien über die *Thorpe-Ziegler-Reaktion* Eine neue Synthese des Pyrimidinteils von Thiamin

von **Albrecht Edenhofer, Hans Spiegelberg***

Chemische Forschungsabteilung

und **Willi E. Oberhänsli**

Physikalische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., 4002 Basel, Schweiz

(17. III. 75)

Herrn Professor *H. Brederech* zum 70. Geburtstag gewidmet

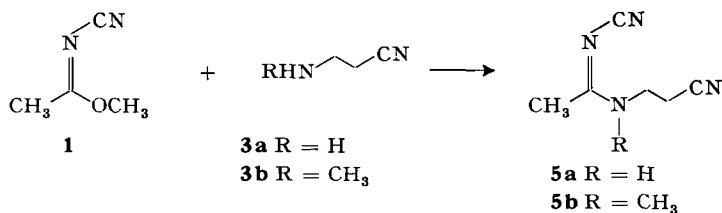
Summary. *Thorpe-Ziegler* cyclization of *N'*-cyano-*N*-(2-cyanoethyl)-acetamidine (**5a**) yields 4-amino-2-methyl-1,6-dihydro-5-pyrimidinecarbonitrile (**8a**). The acetamidine **5a** is accessible either from the *N*-cyanoimide **1** and β -aminopropionitrile (**3a**) or the *N*-cyanoamidine **2** and acrylonitrile (**4**). The dihydropyrimidine **8a** is easily converted to 4-amino-2-methyl-5-pyrimidinecarbonitrile (**13**) by dehydrogenation or to 4-amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidine (**15**) by hydrogenation-dehydrogenation. Both products are important intermediates in the synthesis of thiamine.

Die *Thorpe-Ziegler-Reaktion* (TZR) wurde bisher nur begrenzt zur Synthese von heterocyclischen Enaminonitrilen angewendet [1]. Doch lassen sich beispielsweise 4-Amino-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridincarbonitrile in hoher Ausbeute unter den Bedingungen der TZR aus den bis-cyanoäthylierten Derivaten des Ammoniaks, sowie primären Alkyl- und Arylaminen herstellen [2].

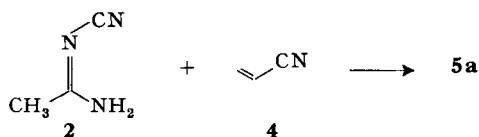
Unseres Wissens wurden bisher keine Beispiele mit einer Beteiligung der *N*-CN-Gruppe zur Synthese von 6gliedrigen Enaminonitrilen mit Hilfe der TZR beschrieben, wohl aber solche für 7gliedrige [3] als auch 5gliedrige Ringe [4]. Diese Tatsache wurde von *Taylor & McKillop* wie folgt kommentiert [5]: "The synthetic potential of the TZR appears to be virtually unexplored for the preparation of other and more useful heterocyclic intermediates." Wir beschreiben nachstehend ein Verfahren, in dem erstmals die TZR für die Synthese von Pyrimidinen verwendet wird.

N-Cyanoacetamidine und *N*-Cyanoimidoester gehören zu einer lange bekannten Stoffklasse, wurden aber erst seit den Arbeiten von *Huffman & Schaefer* [6] in ihrer Bedeutung als Zwischenprodukte für die Synthese von *N*-Heterocyclen erkannt. Derivate des *N*-Cyanoacetamidins der Formeln **5a** und **5b** werden in einfacher Weise durch Reaktion von *N*-Cyanoacetimidomethylester (**1**) [7] mit den Aminopropionitrilen **3a** und **3b** erhalten.

*) Gestorben am 20. 1. 1974.

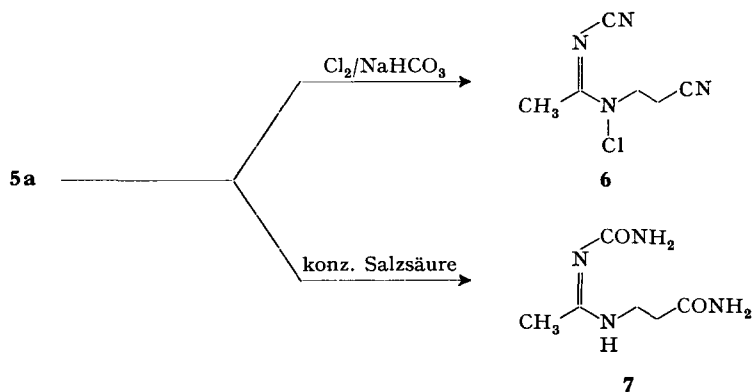


5a kann auch durch Addition von Acrylnitril (**4**) an N-Cyanoacetamidin (**2**) hergestellt werden.

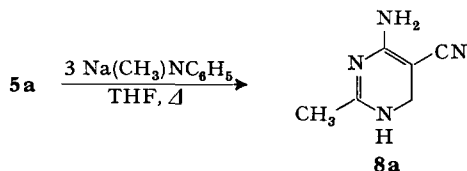


Da **5a** und **5b** das gleiche UV.-Absorptionsmaximum aufweisen, kann die Lage der Doppelbindung als gesichert angesehen werden. Aus dem NMR.-Spektrum geht hervor, dass **5b** als *syn/anti*-Gemisch vorliegt.

In Gegenwart von wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung wird **5a** durch elementares Chlor in das Chloramin **6** übergeführt, durch konzentrierte Salzsäure zum Diamid **7** hydrolysiert.



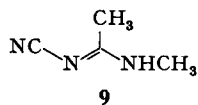
Unterwirft man **5a** leicht modifizierten Bedingungen der TZR, so gelingt in Anwesenheit von 3 Mol Lithium- oder Natriummethylanilid [13] in Tetrahydrofuran der Ringschluss zum Dihydropyrimidin **8a** in 77% Ausbeute.



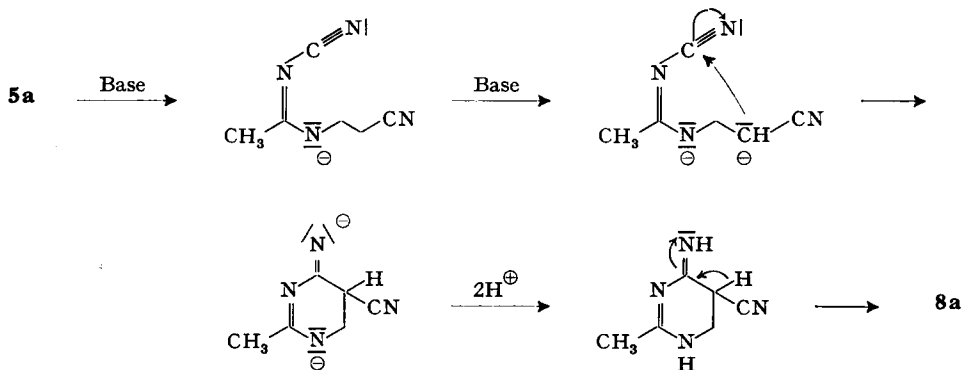
Weniger gut lässt sich die Reaktion in Diäthyläther oder Dioxan durchführen.

Andere Basen wie Natriumäthylat, K-*t*-butylat, Natriumamid oder Natriumhydrid in DMSO führten nicht zur Cyclisierung. Ebenso gelang es bisher nicht, **5b**

oder **6** unter den Bedingungen der TZR zu cyclisieren. Aus **5b** entsteht mit Natriumäthylat in Äthanol das Fragment **9**:

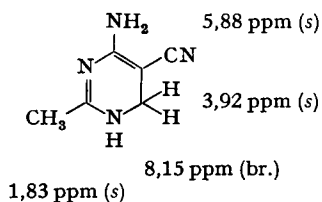


Der Mechanismus der TZR wurde zwar bisher nicht untersucht, aber in Anlehnung an die *Dieckmann*-Kondensation scheint folgender Reaktionsmechanismus plausibel:

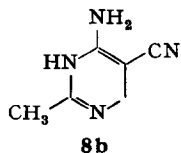


Da mindestens 2 Mol Base für die Cyclisierung benötigt werden, kann vermutet werden, dass im ersten Schritt die NH-Gruppe deprotoniert wird, bevor das Carbanion am α -C-Atom entsteht.

Die Struktur von **8a** wurde sowohl aufgrund der spektroskopischen als auch der chemischen Eigenschaften bewiesen. Im Massenspektrum konnten durch Hochauflösung neben dem Molekularpik 136 die Bruttoformeln der Fragmente 135 ($M-H$), 134 ($M-2H$) und 94 ($135-CH_3CN$) bestimmt werden. Das NMR.-Spektrum weist folgende Charakteristika auf:



Die tautomere Struktur **8b** erschien infolge der fehlenden Kopplung zwischen den Protonen der Methyl- und denjenigen der Methylengruppe als weniger wahrscheinlich; sie konnte aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.



Aufgrund der IR.- und UV.-Spektren war eine eindeutige Zuordnung ebenfalls nicht möglich. Allerdings liegt die Nitril-Frequenz mit 2154 cm^{-1} um mehr als 10 cm^{-1} tiefer als sie sonst bei Enaminonitrilen beobachtet wird [8].

Diese Tatsache könnte mit der zusätzlichen π -Konjugation bei **8a** zwanglos erklärt werden. Elektronenspektren von Dihydropyrimidinen mit Enaminonitrilstruktur zu Vergleichszwecken liegen bisher nicht vor.

Um eine sichere Zuordnung zu gewährleisten, wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Versuche mit dem symbolischen Additionsverfahren führten nicht zum Ziel, dagegen konnte die Struktur mittels Packungsanalyse [9] bestimmt werden.

Die Natur erreicht durch die Anordnung der Molekeln im Kristallgitter ein Minimum an potentieller Energie. Im Kristall wirken abstossende sowohl als auch anziehende Kräfte. Für ein gegebenes Kristallgitter ist die abstossende Energie weitgehend bestimmend für die molekulare Anordnung.

Unter Anwendung einer geeigneten Potential-Funktion sollte es demnach möglich sein, wenn Gitterkonstanten und Molekelgeometrie bekannt sind, die dem Energieminimum entsprechende Anordnung der Molekeln im Kristallgitter zu finden. Dazu wird die Molekel unter Einbezug der Kristallsymmetrie in der Elementarzelle verschoben und gedreht, bis die intermolekulare abstossende Wechselwirkung ein Minimum wird. Die so gefundenen Molekel- und Atomlagen sollten in erster Näherung die Kristallstruktur beschreiben und können durch die in der Röntgenstrukturanalyse üblichen Methoden verfeinert werden.

Zum Berechnen der abstossenden Gitterenergie wurde eine einfache quadratische Beziehung verwendet [9].

$$E_r = 1/2 \sum w (d_0 - d_{jkm})^2, \quad d_{jkm} < d_0$$

w ist ein vom Typ der Wechselwirkung abhängiger Gewichtungsfaktor und d_0 eine empirische Konstante, ähnlich dem *van-der-Waals*-Durchmesser. Die Grösse d_{jkm} ist die atomare Distanz zwischen Atom j und dem durch Symmetrietransformation k transformierten Atom m . Die Energie erhält nur einen Beitrag wenn $d_{jkm} < d_0$. Die Energie wird durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate minimiert.

Die Molekel, welche in die Elementarzelle gepackt werden sollen, wurden unter folgenden Annahmen konstruiert:

1. Planarer regelmässiger Sechsring (mittlere Bindungslänge $1,40\text{ \AA}$, bei dem ausser Wasserstoffatomen sämtliche Substituenten in der Ringebeine liegen (Fig. 1)). Der Torsionswinkel zwischen den Atomen N(3), C(2), C(8) und einem H der Methylgruppe wurde zu Null angenommen; damit wird die Lage aller Methylwasserstoffatome festgelegt¹⁾. Die beiden H-Atome am C(6) liegen zu gleichen Teilen unter bzw. oberhalb der Ringebeine.

2. Die Stickstoffatome wurden durch C-Atome ersetzt. Es müssen dann nur drei Arten von Wechselwirkungen (C ... C, C ... H, H ... H) berücksichtigt werden.

3. Es war zu erwarten, dass im Kristall intermolekulare Wasserstoffbrücken auftreten. Beim vorliegenden System werden bevorzugt paarweise Molekeln durch zwei H-Brücken zentrosymmetrisch verbunden. Fig. 1 zeigt eine solche zur Packungsanalyse verwendete Doppelmolekel. Es ist zu beachten, dass bei dieser Anordnung als

¹⁾ Fig. 2 im experimentellen Teil gibt die verwendete Bezifferung der Atome.

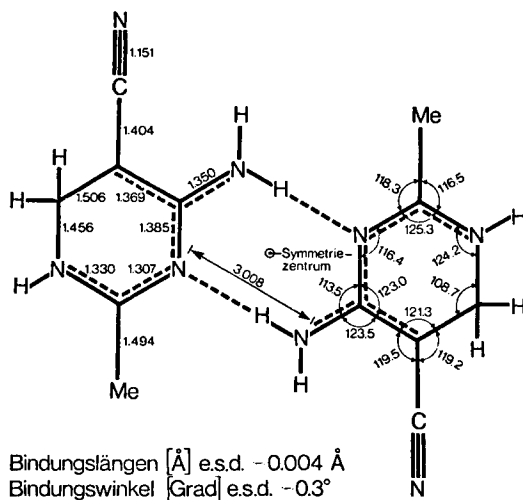


Fig. 1. Struktur der Doppelmolekel

Doppelmolekel die Fähigkeit, Wasserstoffbrücken zu bilden, weitgehend abgesättigt ist, d.h. wir brauchen bei den Berechnungen keine Wasserstoffbindungen zu berücksichtigen.

Das Resultat dieser Konstruktion ist ein Satz von Atomkoordinaten der Doppelmolekel, wobei der Koordination-Nullpunkt in das Symmetriezentrum gelegt wird. Diese Koordinaten bilden die Ausgangslage zur Strukturbestimmung. Im allgemeinen wird die Molekel durch drei Translationen und Rotationen um drei Achsen in der Elementarzelle verschoben, bis die minimale Abstossungsenergie gefunden wird. In unserem Falle sind durch die zentrosymmetrische Anordnung der Doppelmolekel nur die Rotationen um drei Achsen erlaubt. Die Ausführung dieser Operationen ergab mehrere Energieminima. Eine Strukturfaktor- und R-Wert-Berechnung mit den Atomlagen der niedersten Energie ergab einen R-Wert von 41% und damit einen Hinweis, dass die gefundenen Atomlagen annähernd die Kristallstruktur beschreiben. Es zeigte sich später, dass keine der so gefundenen C- oder N-Koordinaten mehr als 0,35 Å vom Sollwert abwich.

Die gefundenen C- und N-Koordinaten wurden dann mit anisotropen Temperaturfaktoren bis zu einem R-Wert von 7,8% verfeinert. Eine anschließende Differenz-Fourier-Berechnung ergab alle Wasserstofflagen. Insbesondere konnte der Wasserstoff am N(1) nachgewiesen werden.

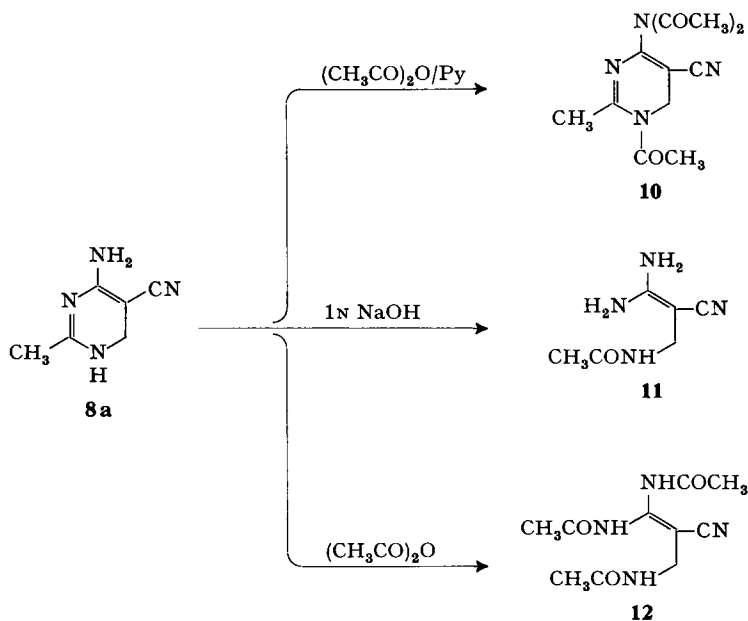
In drei weiteren Verfeinerungszyklen wurden die aus der Molekelgeometrie berechneten Wasserstofflagen als konstante Parameter mitgeführt.

Es resultierte ein R-Wert von 4,5%. Die Kristallisation und die Atomparameter (Tabelle 1) sind im experimentellen Teil aufgeführt.

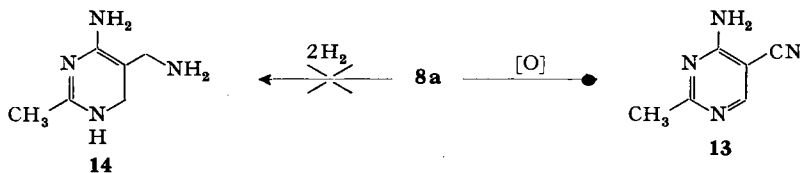
Die berechneten Bindungslängen lassen erkennen, dass die zwei Doppelbindungen in der Molekel über 5 Bindungen delokalisiert vorliegen (Fig. 1). Die übrigen Bindungslängen und die Bindungswinkel zeigen die zu erwartenden Werte. Die Wasserstoffbrücken sind 3,01 Å lang (Fig. 1). Die Ringebene ist beinahe planar. Die RMS-

Distanz der Ringatome von der besten Ebene beträgt 0,04 Å. Die beiden Ringe in der Doppelmolekel sind parallel (Diederwinkel 0,03°) und liegen auf zwei Ebenen, welche vom Symmetriezentrum einen Abstand von 0,195 bzw. -0,195 Å besitzen.

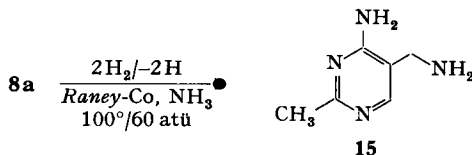
8a ist zu verschiedenen Reaktionen befähigt. Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin entsteht das Triacetat **10**. Die im NMR.-Spektrum beobachtete Verschiebung der Methylenprotonen um 0,60 ppm gegen tieferes Feld bei **10** verglichen mit **8a** ist bedingt durch den Einfluss der benachbarten N-Acetylgruppe. Sowohl mit 1N Natronlauge als auch mit Acetanhydrid erfolgt unter milden Bedingungen eine unerwartete Ringöffnung zu **11** bzw. **12**. Die Zuordnung der Struktur dieser Verbindungen erfolgte aufgrund ihrer analytischen und spektroskopischen Eigenschaften.



Vom synthetischen Standpunkt aus gesehen ist die Dehydrierung zum 4-Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbonitril (**13**), die unter verschiedenen Bedingungen bewerkstelligt werden kann, am interessantesten. Sie lässt sich z.B. mit Luftsauerstoff, Chlor oder Wasserstoffsuperoxid, mit besonders guter Ausbeute aber mit Kaliumferri-cyanid durchführen. Das Produkt war in allen Eigenschaften identisch mit dem von *Grewe* [10] erstmals hergestellten Präparat und konnte auf bekanntem Weg [11] in Vitamin B₁ übergeführt werden [12]. Versuche, **8a** mit einem komplexen Metallhydrid oder katalytisch mit Wasserstoff zum Diamin **14** zu hydrieren, schlugen fehl.



Dagegen konnte **8a** bei gleichzeitiger Dehydrierung in Gegenwart von *Raney*-Kobalt und Ammoniak mit Wasserstoff in mässiger Ausbeute in das bekannte 4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin (**15**) [10] übergeführt werden.



Die Autoren danken Erl. Dr. *M. Grosjean* und den Herren Drs. *L. Chopard*, *W. Arnold*, *G. Englert* und *W. Vetter* für die Aufnahme und Interpretation der UV-, IR-, NMR- und Massenspektren, Herrn Dr. *A. Dirscherl* für die Mikroanalysen, dem Hydrierlabor (Leitung Dr. *Steiner*) für die Durchführung der Druckhydrierungen und Herrn Prof. *D. E. Williams*, University of Louisville, Kentucky 40208, USA, für das Computer-Packungsprogramm.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. wurden in offenen Kapillarröhrchen mit dem Smp.-Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die UV.-Spektren (λ_{max} (ϵ)) wurden mit einem *Cary* 114-Spektrophotometer in Äthanol aufgenommen. Die IR.-Spektren (Absorptionsbanden in cm^{-1}) wurden mit einem *Beckmann* IR-9 in fester Form in KBr gemessen. Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian* A-60 mit Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard aufgenommen. Die δ -Werte sind in ppm angegeben (TMS = 0) und die Abkürzungen haben folgende Bedeutung: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breit. Die Massenspektren (*m/e*) wurden mit dem MS 9 der Firma *AEI* in Manchester durchgeführt, 70 V Ionisationsspannung, 250° Verdampfungstemperatur. Die Beugungsintensitäten zur Strukturbestimmung schliesslich wurden mit Hilfe eines *Hilger-Watts* Vierkreis-Diffraktometers Y 290/PDP8 gemessen. Art des Scans: Omega, Messbereich: 0–15,0° mit Differenzfilter, 15,0–25,0° mit Betafilter, Strahlung: MoK_α .

***N'*-Cyano-*N*-(2-cyanoäthyl)acetamidin (**5a**).** – *Methode A.* 98,1 g (1 mol) *N*-Cyanoacetimidomethylester (**1**) werden unter Rühren in 200 ml 2-Propanol gelöst und tropfenweise unter leichter Kühlung bei max. 40° mit 70,0 g (1 mol) 3-Aminopropionitril (**3a**) versetzt. Das Reaktionsprodukt fällt nach kurzer Zeit in weissen Kristallen aus. Wenn alles zugetropft ist, rührt man noch 2 Std. bei RT., kühlt mit Eiswasser, nutsch ab und wäscht mit 50 ml kaltem 2-Propanol. Nach dem Trocknen bei 50° i. V. erhält man 105,0 g **5a** (77%), Smp. 123–125°. Aus der Mutterlauge kann durch Einengen im RV. eine weitere Kristallisation (13,2 g) erhalten werden. – UV. (λ_{max} (ϵ)): 233 (16600). – IR. (cm^{-1}): 3264, 3126 (NH), 2176 ($\text{C}\equiv\text{N}$ konj.), 1580–1600 ($\text{C}=\text{N}$). – NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{CDCl}_3$): 2,3 (*s*, 3 H, CH_3); 2,7 (*t*, J = 6 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$); 3,5 (*q*, J = 6 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}$); 8,9 (*br. s*, 1 H, NH). – MS.: 136 (M^+ , 65), 96 ($M - \text{CH}_2\text{CN}$, 13), 67 ($M - \text{NHCH}_2-\text{CH}_2\text{CN}$, 100).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4$ (136,16) Ber. C 52,92 H 5,92 N 41,15% Gef. C 52,84 H 6,07 N 40,80%

In analoger Weise erhält man bei Einsatz von 3-Methylamino-propionitril (**3b**) und **1** das weiss kristallisierende *N'*-Cyano-*N*-(2-cyanoäthyl)-*N*-methylacetamidin (**5b**), Smp. 61–62° (aus Methanol/Äther). – UV.: 233 (18000). – IR.: 2248 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 2178 ($\text{C}\equiv\text{N}$ konj.), 1577 ($\text{C}=\text{N}$). – NMR. (CDCl_3): 2,4 und 2,5 (*s*, 3 H, CH_3-C); 3,0 und 3,15 (*s*, 3 H, CH_3-N); 2,8 (*t*, J = 7 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$); 3,8 (*t*, J = 6 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}$, *anti/syn*-Gemisch). – MS.: 150 (M^+ 29), 110 ($M - \text{CH}_2\text{CN}$, 15), 67 ($M - \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 74), 44 (100).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4$ (150,18) Ber. C 55,98 H 6,71 N 37,31% Gef. C 55,78 H 6,73 N 37,26%

Methode B. 8,3 g (100 mmol) *N*-Cyanoacetamidin (**2**) [5] werden unter Rühren in 20 ml 2-Propanol gelöst und tropfenweise unter leichter Kühlung bei max. 40° mit 5,3 g (100 mmol) Acrylnitril (**4**) versetzt. Das Reaktionsprodukt **5a** fällt nach kurzer Zeit in farblosen Kristallen aus. Es wird noch 2 Std. bei RT. weitergerührt, mit Eis gekühlt und in der gleichen Weise wie bei Methode A beschrieben, aufgearbeitet. Ausbeute: 11,8 g (87%), Smp. 123–125°.

N-Chlor-*N'*-cyano-*N*-(2-cyanoäthyl)acetamidin (6). 13,6 g (100 mmol) **5a** werden unter starkem Rühren bei RT. in eine Lösung von 25,2 g (300 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 120 ml Wasser eingetragen. In die klare Lösung wird unter fortgesetztem Rühren Chlorgas eingeleitet. Unter starker CO₂-Entwicklung beginnt sich das Produkt bald abzuscheiden. Nach 3 Std. wird abgentscht, das Rohprodukt mit Wasser chloridionenfrees gewaschen und bei 60° i. V. getrocknet. Zur Reinigung wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Weisse Kristalle mit schwachem Geruch. Ausbeute: 12,4 g (72%), Smp. 107°. – UV.: 233 (18200). – IR.: 2172 (–C≡N konj.), 1650 (–C=N–). – NMR. (CDCl₃): 2,6 (s, 3 H, CH₃); 2,82 (t, *J* = 7 Hz, 2 H, CH₂); 4,18 (t, *J* = 7 Hz, 2 H, CH₂–N). – MS.: kein Molekelpik (thermisch labil), 136 (45), 67 (100), 42 (96), 36 (HCl, 42).

C₆H₇ClN₄ (170,60) Ber. Cl 20,78 Gef. Cl 20,76

N'-Carbamoyl-*N*-(2-carbamoyläthyl)acetamidin · HCl (7). 5,0 g (36,7 mmol) **5a** werden in 30 ml konz. Salzsäure gelöst und die Lösung im RV. zur Trockene eingedampft. Der weisse kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,05 g (27%). Smp. 173°. – UV.: 218 (11600). – IR.: 3380, 3186 (NH, NH₂), 2810 (NH⁺), 1725 (–C=N–), 1875, 1570 (C=O Amid). – NMR. ((CD₃)₂SO): 2,40 (s, 3 H, CH₃); 2,52 (t, *J* = 4 Hz, 2 H, CH₂); 3,62 (t, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂–N); 7,0 und 7,65 (br., ~6 H, CONH₂, NH); 9,4–9,9 (br. s, ~1 H, H–Cl). – MS.: kein Molekelpik, 129 (*M* – HNCO, 0,5), 112 (*M* – NH₂CONH₂, 17), 44 (100), 43 (66), 42 (41), 36 (HCl, 24), 28 (24).

C₆H₁₂N₄O₂ · HCl (208,65) Ber. C 34,54 H 6,28 Cl 16,99% Gef. C 34,71 H 6,29 Cl 17,03%

4-Amino-2-methyl-1,6-dihydro-5-pyrimidincarbonitril (8a). Zu einer mit trockenem Stickstoff begasten Suspension von 4,6 g (0,2 mol) pulverisiertem Natrium [13] in 20 ml abs. Äthylbenzol wird unter Kühlen und mässigem Rühren eine Lösung von 10,4 g (0,1 mol) monomeres stabilisiertes Styrol und 26,8 g (0,25 mol) *N*-Methylanilin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran innert 2 Std. getropft. Die Temperatur darf dabei 25° nicht übersteigen. Die sich bildende gelbe Lösung von *N*-Methyl-*N*-natriumanilin wird eine weitere Std. bei RT. gerührt, dann unter Rückfluss erhitzt und innert 1 Std. unter intensivem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 9,0 g (0,066 mol) **5a** in 60 ml abs. THF versetzt. Mit Beginn der Addition bildet sich ein orangegelber, mit fortschreitender Zugabe stärker werdender Niederschlag. Das Gemisch wird anschliessend noch 2 Std. bei RT. weitergerührt, das Lösungsmittel bei ca. 75°/200 Torr abdestilliert, der breiartige Rückstand unter Stickstoff mit 50 ml Äthylbenzol digeriert, auf 0° gekühlt und nach Abstellen der

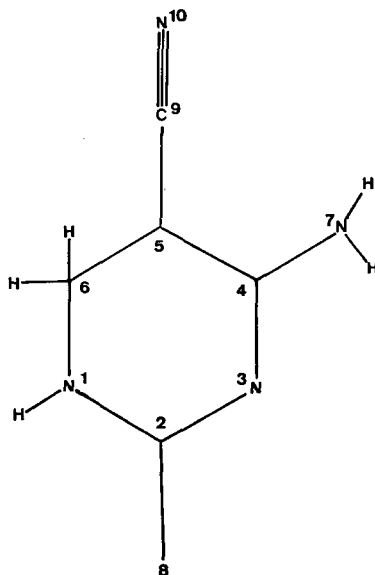


Fig. 2. Bezifferung der Atome

Begasung vorsichtig, zunächst langsam mit *ca.* 100 ml Eiswasser versetzt (max. bei 5°). Das sich abscheidende, hellgelbe **8a** wird mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Trocknen bei 60° i. V. Ausbeute: 4,8 g Kristalle I, Smp. 191–192° (Zers.) und 2,1 g Kristalle II (77%), Smp. 185–188° (Zers.). – UV.: 212 (10450), 237 (9280), 332–336 (3900). – IR.: 3420, 3336, 3114 (NH, NH₂), 2154 (–C≡N konj.), 1650, 1612, 1574, 1543 (–C=N–, –C=C–N=). – NMR. ((CD₃)₂SO): 1,83 (s, 3 H, CH₃); 3,92 (s, 2 H, CH₂); 5,88 (s, 2 H, NH₂); 8,15 (br., ~1 H, NH). – MS.: 136 (M⁺, 45), 135 (M – H, 100), 134 (M – 2 H, 13), 94 (135 – CH₃CN, 24), 67 (94 – HCN, 18).

C₆H₈N₄ (136,16) Ber. C 52,92 H 5,92 N 41,15% Gef. C 52,74 H 5,94 N 40,78%

Kristalldaten: Kristallsystem: Monoklin, Raumgruppe: P 2₁/c, Zellkonstanten: *a* = 7,219 ± 0,004 Å, *b* = 14,377 ± 0,007 Å, *c* = 7,313 ± 0,004 Å, α = 90,00°, β = 118,14 ± 0,03°, γ = 90,00°, Volumen der Elementarzelle: 669,28 Å³, Anzahl Molekel pro Elementarzelle: 4.

Die Atomparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt (s. auch Fig. 2).

Tabelle 1. Atomparameter

a) Koordinaten der schwereren Atome						
Atom	x	y	z			
N(1)	0,3174 (3)	– 0,0585 (1)	– 0,3445 (3)			
C(2)	0,1803 (3)	– 0,0825 (1)	– 0,2796 (3)			
N(3)	0,1135 (2)	– 0,0283 (1)	– 0,1795 (2)			
C(4)	0,2015 (3)	0,0597 (1)	– 0,1304 (3)			
C(5)	0,3344 (3)	0,0936 (1)	– 0,1997 (3)			
C(6)	0,3976 (3)	0,0354 (1)	– 0,3326 (3)			
N(7)	0,1430 (3)	0,1086 (1)	– 0,0084 (3)			
C(8)	0,0983 (3)	– 0,1798 (1)	– 0,3256 (3)			
C(9)	0,4074 (3)	0,1855 (1)	– 0,1525 (3)			
N(10)	0,4623 (3)	0,2616 (1)	– 0,1158 (3)			

b) Anisotrope Temperaturfaktoren						
T = exp – (B ₁₁ h ² + B ₂₂ k ² + B ₃₃ l ² + B ₂₃ kl + B ₁₃ hl + B ₁₂ hk)						
Atom	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
N(1)	0,0274	0,0037	0,0259	– 0,0014	0,0354	0,0007
C(2)	0,0205	0,0035	0,0187	– 0,0005	0,0197	0,0013
N(3)	0,0224	0,0033	0,0257	– 0,0019	0,0304	– 0,0012
C(4)	0,0215	0,0030	0,0224	0,0006	0,0252	0,0016
C(5)	0,0213	0,0033	0,0213	0,0014	0,0253	0,0006
C(6)	0,0280	0,0038	0,0260	0,0009	0,0366	0,0006
N(7)	0,0349	0,0034	0,0377	– 0,0048	0,0550	– 0,0030
C(8)	0,0263	0,0036	0,0271	– 0,0028	0,0274	– 0,0014
C(9)	0,0232	0,0036	0,0219	0,0036	0,0276	0,0016
N(10)	0,0332	0,0037	0,0324	0,0013	0,0393	– 0,0027

Das Hydrochlorid schmilzt bei 222–223° (aus Methanol) Ber. Cl 20,54% Gef. Cl 20,81%

Versuche zur Cyclisierung von **5b**. Zu einer Lösung von 0,92 g (40 mmol) Natrium in 40 ml abs. Äthanol addiert man rasch eine Lösung von 3,0 g (20 mmol) **5b**. Nach 4 Std. Erhitzen unter Rückfluss ist im DC. kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert, vom ausgefallenen NaCl filtriert, das Filtrat mit Äther bis zur beginnenden Kristallisation versetzt. Rekristallisation aus Äthanol/Äther. Ausbeute: 0,8 g (41%) Smp. 255–260° (Zers.). – UV.: 232 (16750). – IR.: 3278, 3148 (NH), 2182 (–C≡N konj.), 1604, 1567 (–C=N–). – NMR. (CDCl₃): 2,32 (s, 3 H, CH₃–C);

2,86 (*d*, *J* = 0,5 Hz, 3 H, CH₃-N); ~7,6 (br., 1 H, NH). – MS.: 97 (*M*⁺, 100), 82 (*M* – CH₃, 18), 67 (56), 56 (45), 42 (68).

C₄H₇N₃ (97,12) Ber. C 49,47 H 7,26 N 43,27% Gef. C 49,16 H 7,24 N 42,96%

Nach diesen Daten handelt es sich bei dieser Verbindung um N'-Cyano-N-methylacetamidin (**9**).

4-Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbonitril (**13**). – 1) *Oxydation mit Luftsauerstoff*. 6,8 g (50 mmol) **8a** werden in 140 ml Methanol unter schwachem Erwärmen gelöst und unter Zusatz von 700 mg 5proz. Pd/C im offenen Kolben auf einer Schüttelmaschine 90 Std. geschüttelt. Nach Filtration wird i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft und das rohe **13** aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 3,7 g (55%). Smp. 256–258°. Identisch in allen Eigenschaften mit authentischem Material [10].

2) *Oxydation mit Wasserstoffperoxid*. 1,36 g (10 mmol) **8a** werden in 10 ml Essigsäure 50% gelöst und mit ca. 10 mg Eisen(II)sulfat versetzt. Unter Rühren wird hierzu eine Mischung von 1,5 ml Wasserstoffperoxid und 4,5 ml Wasser bei max. 30° zugetropft. Die Oxydation ist beendet, wenn 10 Min. nach der letzten Zugabe überschüssiges Wasserstoffperoxid nachweisbar ist. Der Überschuss wird mit Natriumhydrogensulfid zerstört, der pH-Wert des Gemisches unter Rühren und Kühlen durch Zugabe von konz. Natronlauge auf 6 eingestellt und das abgeschiedene **13** wie oben umkristallisiert. Ausbeute: 0,7 g (52%). Smp. 257–258°.

3) *Oxydation mit Kaliumferricyanid*. 13,6 g (100 mmol) **8a** werden unter Rühren nach und nach in eine auf 40° erwärmte Lösung von 68 g (200 mmol) Kaliumferricyanid und 13,8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat in 250 ml Wasser eingetragen, wobei die Temperatur 45° nicht übersteigen soll. Es wird noch 2 Std. bei 40° gerührt. Das ausgefallene **13** wird mit wenig Eiswasser gewaschen. Ausbeute: 11,2 g (84%). Smp. 258–259°.

4) *Oxydation mit Chlor*. 2,72 g (20 mmol) **8a** werden in einer Lösung von 5 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser suspendiert und unter Rühren ein mässiger Strom Chlorgas eingeleitet, bis ein Überschuss an Chlorgas vorhanden ist (KJ/Stärke-Papier). Die Lösung wird filtriert, i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingeeengt, und die weissen Kristalle werden im HV. bei 210° sublimiert. Ausbeute: 0,65 g (24%). Smp. 254°.

N-(1-Acetyl-5-cyano-2-methyl-1,6-dihydro-5-pyrimidinyl)diacetamid (**10**). 1,36 (10 mmol) **8a** werden in 15 ml abs. Pyridin heiss gelöst, mit 5 g Acetanhydrid versetzt und 10 Min. unter Stickstoff auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen im RV. wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/MeOH 1:5 als mobile Phase gereinigt und aus 2-Butanol umkristallisiert. Ausbeute: 1,0 g gelbe Nadeln (38%), Smp. 122–124°. – UV.: 330–334 (5760). – IR.: 2212 (–C≡N konj.), 1734, 1705 (C=O Amid), 1630, 1570 (–C=N–, –C=C–N=). – NMR. (CDCl₃): 2,4 (s, 3 H, CH₃CO); 2,43 (6 H, CH₃CO); 2,55 (s, 3 H, CH₃); 4,52 (s, 2 H, CH₂). – MS.: 262 (*M*⁺, 0,85), 220 (*M* – C₂H₂O, 51), 178 (220 – C₂H₂O, 45), 163 (178 – CH₃, 26), 136 (178 – C₂H₂O, 46), 44 (100).

C₁₂H₁₄N₄O₃ (262,26) Ber. C 54,95 H 5,38 N 21,37% Gef. C 54,97 H 5,32 N 20,99%

N-(3,3-Diamino-2-cyano-allyl)acetamid (**11**). 1,36 g (10 mmol) **8a** werden mit 10 ml 1*N* Natronlauge versetzt und auf dem Dampfbad bis zur Lösung erwärmt. Im RV. wird bis zur beginnenden Kristallisation eingedampft, die schwach gelben Kristalle aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 0,3 g (19%). Smp. 169–170° (Zers.). – UV.: 260 (17600). – IR.: 3430, 3332, 3286, 3212 (NH, NH₂), 2162, 2142 (–C≡N konj.), 1662 (C=O-Amid), 1578 (–C=C–), 1560 (–CONH-offen). – NMR. ((CD₃)₂SO): 1,81 (s, 3 H, CH₃); 3,58 (*d*, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂); 5,44 (br. s, 2 H, NH₂); 6,05 (br. s, 2 H, NH₂); 8,32 (br. s, 1 H, NH). – MS. (150°): 154 (*M*⁺, 39), 111 (*M* – CH₃CO, 39), 96 (*M* – CH₃CONH, 100), 44 (>100), 43 (92).

C₆H₁₀N₄O (154,17) Ber. C 46,74 H 6,54 N 36,34% Gef. C 46,61 H 6,61 N 36,33%

N,N',N''-Trisacetyl-1,1,3-triamino-2-cyano-propen (**12**). 1,36 g (10 mmol) **8a** werden mit 1,5 g Acetanhydrid versetzt und bei RT. über Nacht aufbewahrt. Man addiert 3 ml Methanol und kristallisiert die ausgefallenen weissen Kristalle aus Methanol um. Ausbeute: 0,8 g (46%), Smp. 214–215° (Zers.). – UV.: 214–221 (7100), 274–277 (13300). – IR.: 3300, 3214, 3154, 3110 (NH), 2218 (–C≡N konj.), 1716, 1659 (C=O-Amid), 1570, 1536, 1500 (–CONH-offen). – NMR. ((CD₃)₂SO): 1,91 (s, 3 H, CH₃); 1,95 (s, 3 H, CH₃); 1,99 (s, 3 H, CH₃); 3,72 (*d*, *J* = 6 Hz, 2 H, CH₂); 8,55 (br. t, *J* = 6 Hz, 1 H, NH–CH₂); 10,1 (br. s, 2 H, NH). – MS.: 238 (*M*⁺, 3), 196 (*M* – C₂H₂O, 21), 195 (38), 154 (196 – C₂H₂O, 16), 137 (196 – CH₃CONH₂, 61).

C₁₀H₁₄N₄O₃ (238,34) Ber. C 50,42 H 5,92 N 23,52% Gef. C 50,39 H 5,96 N 23,51%

4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin (15). 3,4 g (25 mmol) **8a** werden in 300 ml Methanol in Gegenwart von 9 g flüssigem Ammoniak und 1 g *Raney*-Kobalt bei 100–110° und 60 atü im Autoklav während 13 Std. hydriert. Die nach Filtration erhaltene teebraune Lösung wird im RV. zur Trockene eingedampft, der ölige Rückstand durch Zugabe von alkoholischer Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt und durch Addition von Äthylacetat zur Kristallisation gebracht. Zweimalige Umkristallisation aus Methanol/Äthylacetat. Ausbeute: 2,2 g (50%). Smp. 248–250° (Zers., Subl.). In allen Eigenschaften identisch mit einem auf anderem Weg [10] hergestellten Präparat.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. C. Taylor & A. Mc Killop, 'Advances in Organic Chemistry', Vol. 7. 'The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles', Interscience Publishers, New York 1970.
- [2] J. F. Cavalla, J. chem. Soc. 1962, 4664; G. B. Bachmann & R. S. Barter, J. Amer. chem. Soc. 69, 1535 (1947); A. H. Cook & K. J. Reed, J. chem. Soc. 1945, 399. Weitere Literaturzitate siehe [1], p. 22.
- [3] H.-J. Nitschke, Angew. Chem. 63, 491 (1951).
- [4] R. Gompper, M. Gäng & F. Saygin, Tetrahedron Letters 1966, 1885.
- [5] Loc. cit. [1], p. 24.
- [6] K. R. Huffman & I. C. Schaefer, J. org. Chemistry 28, 1812 (1963); *ibid.* 28, 1816 (1963).
- [7] Vgl. W. Lwowski, Synthesis 2, 263 (1971).
- [8] S. Baldwin, J. org. Chemistry 26, 3288 (1961).
- [9] D. E. Williams, Acta crystallogr. A 25, 464 (1969).
- [10] R. Grewe, Z. physiol. Chem. 242, 89 (1936).
- [11] A. R. Todd & F. Bergel, J. chem. Soc. 1937, 364.
- [12] Ausgeführt von Dr. H. Gutmann, Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.
- [13] Vgl. K. Ziegler, Houben-Weyl IV/2 (1955), S. 758 ff und dort zitierte Literaturstellen.

134. Effect of Substituents and of Wavelength of Irradiation on the Photo-Fries-Rearrangement of Enol-Esters

Preliminary Communication

by Dan Velevor*, Tuvia Bercovici**, Ernst Fischer**,
Yehuda Mazur*, and Amnon Yoge*^v

Departments of Organic* and Structural** Chemistry,
The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

(21. IV. 75)

Summary. Enol-esters **1a–1e** undergo clean Photo-Fries-rearrangements without side reactions. With anthroyl derivatives the reaction is observed only at 254 nm, not at 366 nm.

The Photo-Fries-rearrangement (PFR.), has in recent years attracted intensive attention [1]. While its mechanism is still under discussion, the general view [2–7] seems to be that the PFR. starts from an excited electronic level assigned to the aryloxy group which characterizes compounds of the type Aryl-OX, where X is hydrogen, methyl, allyl, phenyl, or acyl [4] [5].

We wish to report that UV. irradiation of enol-esters **1a–1e** at 254 nm, and **1c** and **1e** also at 313 nm, causes a clean PFR., without side reactions, with a quantum yield of about 0.1 (*i.e.* similar to that reported for the arylesters [3]) which is practically