

Thion- und Dithioester, 42. Mitt.¹⁾

Synthese und Eigenschaften von Thioncyanessigestern

Hans-Georg Müller und Klaus Hartke^{*)}Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg,
Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 19. April 1988

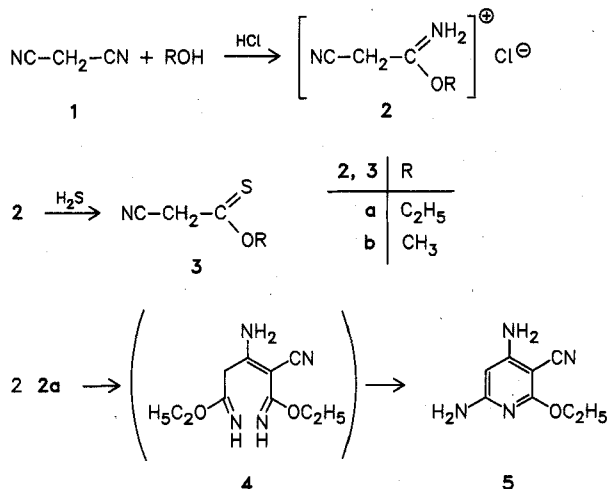
Malondinitril (**1**) läßt sich über die Imidoesterhydrochloride **2** mit anschließender Sulphydrolyse in die Thioncyanessigeste **3** überführen. Der Ethylester **3a** kondensiert mit Benzylamin unter H₂S-Abspaltung zu dem Imidoester **7** und mit Piperidin unter Eliminierung von Ethanol zum Cyanthioacetamid (**9**). Mit einer äquimolaren Menge Phenylhydrazin bildet **3a** den Hydrazonid-ester **11**, der sich zum Pyrazol **12** cyclisieren läßt. Mit überschüssigem Phenylhydrazin entsteht das Dihydroformazan **13**, das von Bleitetraacetat zum Formazan **14** oxidiert und durch Erwärmen zum Pyrazol **15** ringgeschlossen wird. Amidine bilden mit **3a** die 4-Aminopyrimidine **17**, mit **3a**-Alkalisalz die 4-Pyrimidinthione **18**. Amidacetale oder Aminalester kondensieren mit **3a** zum (Dimethylaminomethylen)thioncyanessigester **21**, der mit Benzamidin das 5-Pyrimidin-carbonitril **25** und mit Hydrazin das Aminopyrazol **27** liefert.

Thiono and Dithio Esters, 42¹⁾. – Synthesis and Properties of Cyanoacetic Thionoesters

Malononitrile (**1**) can be transformed into the cyanoacetic thionoesters **3** via the imidoester hydrochlorides **2** by thiolysis. The ethyl ester **3a** condenses with benzylamine by H₂S elimination to form the imidoester **7** and with piperidine by elimination of ethanol to form cyanoacetic thioamide (**9**). **3a** reacts with equimolar amounts of phenyl hydrazine to give the hydrazonide ester **11**, which cyclises to the pyrazole **12**. With an excess of phenyl hydrazine the dihydro formazane **13** is formed. **13** can be oxidised by lead tetraacetate to give the formazane **14** and transformed by heat to the pyrazole **15**. Amidines were found to form with **3a** the 4-amino-pyrimidines **17** and with the alkali salts of **3a** the pyrimidine-4-thiones **18**. Amide acetals or aminal esters condense with **3a** to yield the (dimethylaminomethylene)cyanoacetic thionoester **21**, which reacts with benzamidine to give the pyrimidine-5-carbonitrile **25** and with hydrazine to give the amino-pyrazole **27**.

Synthese der Thioncyanessigeste **3**

Die Thioncyanessigeste **3** sind weitere Beispiele für Thioester aus der Malonsäure-Reihe, die als einfache Synthesebausteine Interesse verdienen²⁾. Sie lassen sich leicht aus Malondinitril (**1**) gewinnen. Hierzu wird **1** zunächst nach Pinner in die Imidoesterhydrochloride **2** übergeführt, die bei Einsatz stöchiometrischer Mengen der Reaktionspartner und Wahl geeigneter Lösungsmittel in hoher Ausbeute entstehen. Die anschließende Sulphydrolyse von **2** in Eisessig/Pyridin verläuft nicht so optimal wie in anderen Fällen, da Nebenreaktionen die Ausbeute an Thionester **3** senken. So isolierten wir aus dem Sulphydrolyse-Ansatz von **3a** z. B. das Pyridinderivat **5**. Der erste Schritt zu **5** ist vermutlich eine Dimerisierung von **2a** durch Addition der aciden CH₂-Gruppe



an die Nitrilgruppe einer zweiten Molekel unter Bildung des Zwischenproduktes **4**. Derartige Dimerisierungen erfolgen besonders leicht bei Malondinitril³⁾, sind aber auch von anderen CH₂-aciden Nitrilen bekannt. **4** cyclisiert unter Ethanolabspaltung ausschließlich zu **5**; das isomere 2,4-Diamino-6-ethoxy-3-pyridincarbonitril konnte nicht nachgewiesen werden. Zur Struktursicherung von **5** haben wir dies nebst seinem Stellungsisomeren nach Juneck und Mitarb.⁴⁾ hergestellt.

Reaktion von **3** mit Aminen und Phenylhydrazin

Die Thioncyanessigeste **3** reagieren bereits bei Raumtemp. mit aliphatischen Aminen. Dabei entsteht mit einem *prim.* Amin wie Benzylamin (**6**) und **3a** unter Eliminierung von Schwefelwasserstoff das Kondensationsprodukt **7**, welches in CDCl₃ zu etwa 66 % in der „Enaminform“ **7a** und zu etwa 34 % in der „Iminform“ **7b** vorliegt. Die Geometrie der C=N-Doppelbindung in **7b** ist nicht geklärt. Die Festsubstanz besteht aus **7a**.

Im Gegensatz zu *prim.* Aminen reagieren *sek.* Amine wie Piperidin (**8**) mit **3a** unter Eliminierung von Ethanol zum Thioamid **9**. Generell neigen *sek.* Amine bei der Kondensation mit Thionestern stärker zur Thioamidbildung als *prim.* Amine.

Bei der Reaktion von **3a** mit Phenylhydrazin (**10**) hängt die Struktur des Endproduktes vom Molverhältnis der Reaktionspartner ab. So erhält man mit äquimolaren Mengen **3a** und **10** in Ether den Hydrazonid-ester **11**. Dieser zeigt ein temperatur- und lösungsmittelabhängiges Gleichgewicht zwischen den beiden geometrischen Isomeren **Z** (**11a**) und **E**

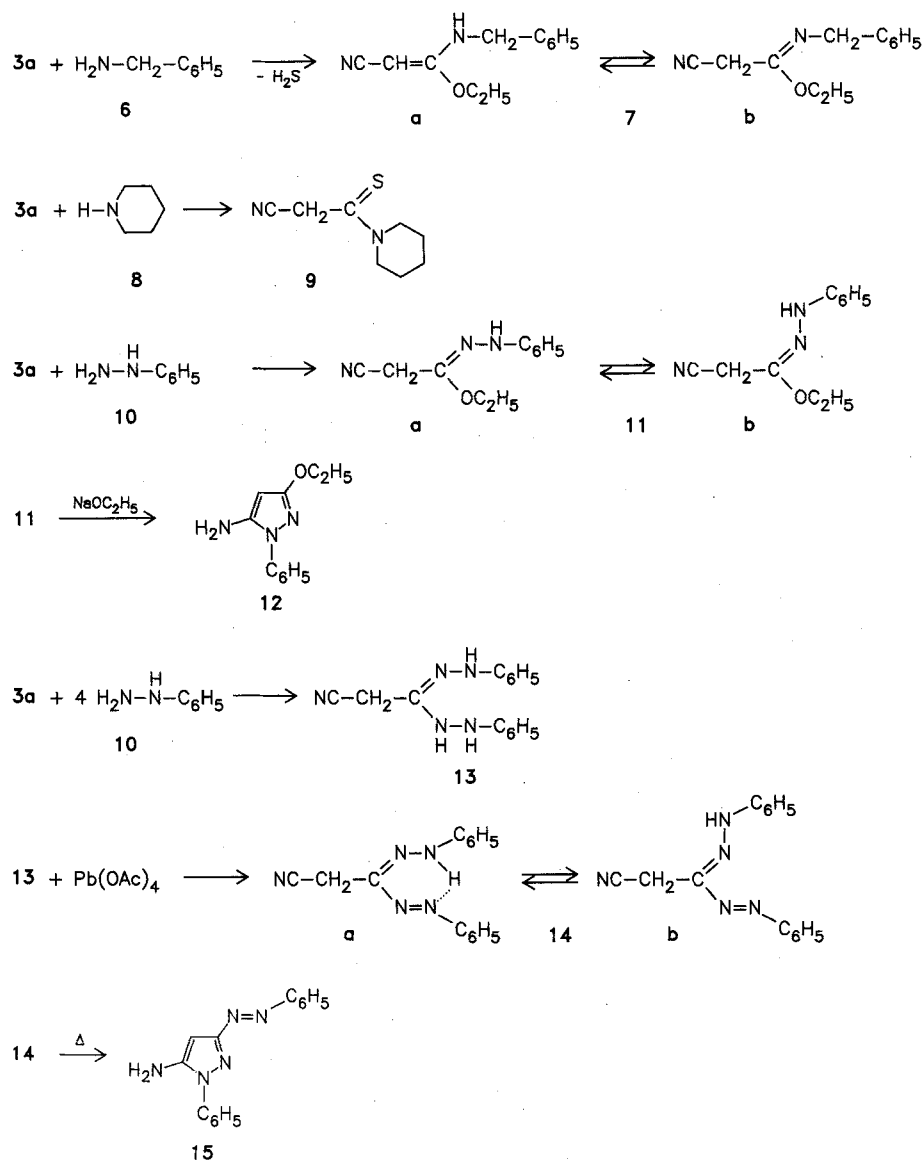
(11b). Während das ^1H -NMR-Spektrum von **11** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ jeweils nur ein Signal für die Protonen der CH_2 - und OCH_2 -Gruppe aufweist, findet man im CDCl_3 -Spektrum jeweils zwei. Eine im Hinblick auf **7** ebenfalls mögliche Enaminform konnte nicht beobachtet werden. Durch Einwirken von Natriumethanolat läßt sich **11** zum Pyrazol **12** cyclisieren.

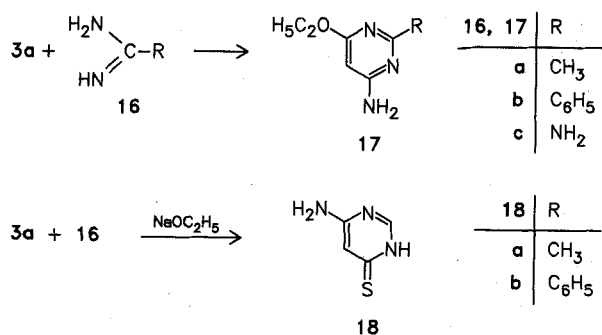
Ein Überschuß an Phenylhydrazin (**10**) überführt **3a** ins Dihydroformazan **13**, das laut ^1H -NMR-Spektrum hinsichtlich der $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung geometrisch einheitlich vorliegt. Seine Konfiguration ist ungeklärt. **13** läßt sich mit Bleitetraacetat zu dem roten Formazan **14** oxidieren, für das wegen der beiden Doppelbindungen formal vier stereoisomere Formen möglich sind⁵⁻⁸. Diese können photochemisch ineinander umgewandelt werden⁹⁻¹². In festem Zustand liegt in der Regel die rote *trans*, *syn*-Form **a** vor, während unter Lichteinwirkung in Lösung die gelbe *trans*, *anti*-Form **b** gebildet wird. Die beiden anderen geometrischen Isomeren mit einer *cis*-konfigurierten Azogruppe sollen nur kurzlebige Zwischenstufen darstellen¹⁰. Demzufolge postulieren wir für die tiefroten Kristalle die Struktur **14a**. In Lösung beobachtet

man eine deutliche Farbaufhellung nach Gelb. Das zugehörige ^1H -NMR-Spektrum ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$) läßt zwei Formen infolge Signalverdoppelung erkennen: z. B. $\delta = 11.6$ und 10.9 ppm (NH) sowie $\delta = 4.20$ und 3.96 ppm (CH_2). Diese kommen vermutlich den beiden *trans*-Formen **14a** und **14b** zu. Eine Absicherung dieser Annahme über IR-Spektren¹¹⁻¹² in Lösung war leider nicht möglich, da **14** bereits bei Raumtemp. in Dimethylsulfoxid langsam zum Pyrazol **15** cyclisiert.

Reaktion von **3** mit Amidinen

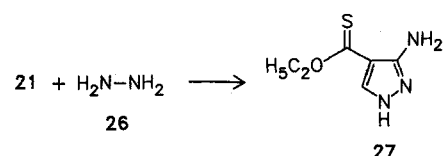
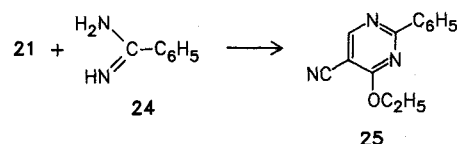
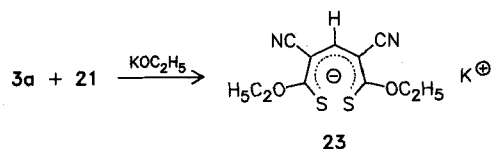
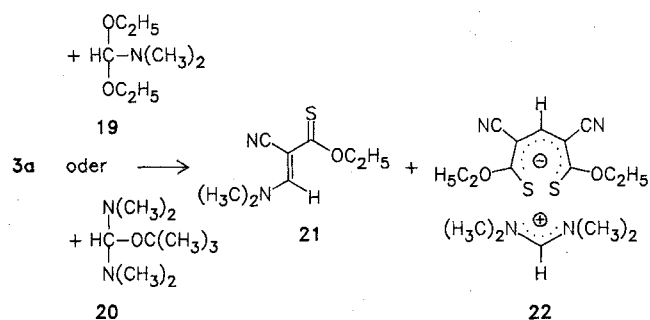
Thioncyanessigester kondensieren mit Amidinen **16** unter H_2S -Eliminierung in hoher Ausbeute zu den 4-Amino-pyrimidinen **17**. Von diesen wurden **17a** und **17c** bereits früher durch nucleophilen Austausch eines 6-Chlor-Substituenten mit Ethanolat erhalten^{13,14}. Setzt man hingegen die Natriumsalze der Thioncyanessigester mit Amidinen **16** um, so erfolgt eine Eliminierung von Alkohol. Nach längeren Reaktionszeiten und in etwas schlechteren Ausbeuten erhält man so die 4-Pyrimidinthione **18**.





Reaktion von 3 mit Amidacetalen und Aminalestern

Amidacetale wie 19 oder Aminalester wie 20 kondensieren sehr leicht mit CH-aciden Verbindungen zu Amino-methylenderivaten¹⁵⁾. So erhält man aus dem CH-aciden Thioncyanessigsäure-ethylester 3a ($pK_s = 6.72$)²⁾ und *N,N*-Dimethylformamid-diethylacetal (19) oder *tert.*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (20) 2-Cyan-3-dimethylamino-thioacrylsäure-*O*-ethylester (21) in ca. 70proz. Ausbeute. Als Nebenprodukt entsteht dabei das Salz 22. Das Anion dieses Salzes bildet sich durch nucleophile Substitution der Dimethylaminogruppe in 21 durch das Anion des Ausgangsesters 3a. Das Formamidinium-Kation entsteht aus 19 über dessen Dismutation in Orthoester und Aminalester^{1, 15)}; seine Bildung aus 20 versteht sich von selbst. Daß der vorgeschlagene Reaktionsweg in der Tat möglich ist, zeigt die Synthese des Kaliumsalzes 23 aus 21 und 3a in Gegenwart äquimolarer Mengen Kaliummethanolat. Eine vergleichbare Beobachtung



machten kürzlich russische Autoren, die aus Malondinitril mit dem Amidacetal 19 das gewünschte (Dimethylaminomethylen)malondinitril neben dem *N,N,N',N'*-Tetramethylformamidinium-1,1,3,3-tetracyan-1-propenid erhielten¹⁶⁾.

Die Struktur der Verbindungen 21–23 wird durch die analytischen und spektroskopischen Daten gestützt. Ein Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums von 21 mit anderen Dimethylaminomethylen-Verbindungen spricht für die angegebene *E*-Konfiguration^{17–20)}. 21 eignet sich gut als multifunktionaler Heterocyclusbaustein. So erhielten wir mit Benzamidin (24) unter Eliminierung von Dimethylamin und H₂S das Pyrimidincarbonitril 25. Im Gegensatz dazu wird mit Hydrazin (26) lediglich Dimethylamin abgespalten; der Ringschluß erfolgt hier über die Nitrilfunktion zum Aminopyrazol 27.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines vgl. Lit.²⁾.

Cyanacetimidsäure-ethylester-HCl (2a)

In eine Lösung von 33.0 g (0.5 mol) Malondinitril und 23.0 g (0.5 mol) absol. Ethanol in 250 ml trockenem Ether leitet man bei 0 °C 18.2 g (0.5 mol) trockenen Chlorwasserstoff ein und läßt die Reaktionsmischung anschließend einige Tage im Kühlschrank stehen. Die dabei ausgefallenen hygroskopischen Kristalle werden zügig abgesaugt, mit wenig Ether gewaschen und im Exsiccator getrocknet: 71.5 g (96 %) farblose Kristalle vom Schmp. 93–96 °C (Lit.²⁰⁾: 104 °C). – C₅H₇N₂O · Cl (148.6) Ber. C 40.82 H 6.11 N 18.85 Cl 23.86 Gef. C 40.47 H 6.08 N 18.85 Cl 23.74. – IR (KBr): 3170–2750; 2265; 1660; 1385; 1080; 1005; 930; 880; 825 cm⁻¹.

Cyanacetimidsäure-methylester-HCl (2b)

Zu einer Lösung von 33.0 g (0.5 mol) Malondinitril in 250 ml trockenem Dioxan gibt man 16.0 g (0.5 mol) absol. Methanol sowie 250 ml trockenes Dichlormethan und leitet bei 0 °C 18.2 g (0.5 mol) Chlorwasserstoff ein. Der nach zweitägigem Stehen im Kühlschrank entstandene voluminöse Niederschlag wird über eine Fritte abfiltriert, sorgfältig mit Ether gewaschen und im Exsiccator getrocknet: 64.3 g (96 %) farblose Kristalle vom Schmp. 96–102 °C. – C₄H₇N₂O · Cl (134.6) Ber. C 35.70 H 5.24 N 20.82 Cl 26.35 Gef. C 35.75 H 5.14 N 20.70 Cl 26.27. – IR (KBr): 3420; 3300–2900; 2270; 1690–1665; 1405 cm⁻¹.

Thiocyanessigsäure-*O*-ethylester (3a)

29.7 g (0.2 mol) 2a werden bei Raumtemp. in einer zuvor mit H₂S gesättigten Mischung von 180 ml wasserfreiem Eisessig und 20 ml trockenem Pyridin suspendiert. Unter Rühren leitet man noch 10 h H₂S ein und läßt über Nacht stehen. Dann wird der Reaktionsansatz mit 150 ml Ether versetzt, in ca. 1500 ml Wasser gegossen und die org. Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt, bis sie fast farblos ist. Die vereinigten Etherauszüge wäscht man dreimal mit ca. 150 ml Wasser, trocknet sie und dampft den Ether i. Vak. ab. Der Rückstand wird an der Ölpumpe destilliert: 15.8 g (61 %) gelbes Öl vom Sdp. 48 °C/0.01 Torr. – C₃H₇NOS (129.2) Ber. C 46.49 H 5.46 N 10.84 S 24.82 Gef. C 46.38 H 5.52 N 10.83 S 24.60. – IR (Film): 2265; 1375; 1325; 1265; 1190; 1023 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CCl₄): δ (ppm) = 4.55 (2H, q, OCH₂), 3.82 (2H, s, CH₂), 1.43 (3H, t, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 205.6 (C=S), 113.8 (CN), 69.8 (OCH₂), 35.6 (CH₂), 13.1 (CH₃).

Thiocyanessigsäure-O-methylester (3b)

Aus 26.9 g (0.2 mol) **2b** analog **3a**: 9.6 g (42 %) gelbes Öl vom Sdp. 46 °C/0.01 Torr. – C_4H_5NOS (115.1) Ber. C 41.72 H 4.38 N 12.16 S 27.84 Gef. C 41.93 H 4.29 N 12.26 S 27.60. – IR (Film): 2270; 1445; 1325; 1260; 1195; 1145; 1005 cm^{-1} . – 1H -NMR (CCl_4): δ (ppm) = 4.15 (3H, s, CH_3), 3.86 (2H, s, CH_2). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 206.4 (C=S), 113.8 (CN), 60.0 (CH_3), 35.1 (CH_2).

4,6-Diamino-2-ethoxy-3-pyridincarbonitril (5)

Aus dem nach Verdampfen des Ethers erhaltenen Rohprodukt **3a** scheiden sich bei mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank gelbe Kristalle ab. Diese werden abfiltriert, mit wenig Ether gewaschen und in Dimethylsulfoxid gelöst. Man versetzt bis zur beginnenden Niederschlagsbildung mit Wasser, trennt den ausgefallenen Feststoff sogleich ab und wäscht ihn mit etwas Ether. Der Feststoff wird verworfen und das gesamte Filtrat in den Kühlschrank gestellt. Dort bilden sich erneut gelbe Kristalle, die nach Abfiltrieren und Umkristallisation aus Ethanol analysenrein sind: 1.2 g gelbe Kristalle (aus 0.5 mol Ansatz von **3a**) vom Schmp. 163–165 °C (Lit.⁴: 166 °C). – $C_8H_{10}N_4O$ (178.2) Ber. C 53.92 H 5.66 N 31.44 Gef. C 53.81 H 5.62 N 31.36. – IR (KBr): 3420; 3330; 3225; 2200; 1635; 1585; 1555; 815 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 6.13 (4H, bs, NH_2), 5.34 (1H, s, CH), 4.25 (2H, q, OCH_2), 1.26 (3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 165.4 (C-2), 160.2 und 158.4 (C-4, -6), 116.8 (CN), 82.5 (C-5), 67.8 (C-3), 61.1 (OCH_2), 14.6 (CH_3).

3-Benzylamino-3-ethoxy-acrylnitril (7)

Zu einer Lösung von 1.3 g (0.01 mol) **3a** in 30 ml Ether tropft man unter Rühren zügig 2.14 g (0.02 mol) Benzylamin (**6**). Der sofort ausfallende Niederschlag wird nach 15 min abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert: 1.5 g (74 %) silbrig glänzende, farblose Blättchen vom Schmp. 107–110 °C. – $C_{12}H_{14}N_2O$ (202.3) Ber. C 71.26 H 6.98 N 13.85 Gef. C 71.20 H 7.01 N 13.74. – IR (KBr): 3300; 2180; 1610; 1590; 1484; 1462; 1433; 1335; 1218; 748; 700 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): 2/3 Enaminform **7a** (E) und 1/3 Iminform **7b** (I). δ (ppm) = 7.30 (E + I: 5H, mc, arom. H), 5.35–5.10 (E: 1H, bs, NH), 4.50 (E: 1H, s, CH), 4.36 (E: 2H, d, NCH_2), 4.23 (I: 2H, q, OCH_2), 3.91 (E: 2H, q, OCH_2), 3.38 und 3.27 (I: 4H, 2s, CH_2), 1.32 (E + I: 3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 168.7 (E: C-3), 151.8 (I: C-3), 139.3 und 138.3 (E + I: C-1'), 128.5, 128.3, 127.3 und 127.2 (E + I: C-2', -3'), 126.9 und 126.8 (E + I: C-4'), 121.4 (E: CN), 114.1 (I: CN), 65.0 (E: OCH_2), 62.2 (I: OCH_2), 52.3 (I: NCH_2), 45.0 (E: NCH_2), 40.8 (E: CH), 18.6 (I: CH_2), 14.0 (E + I: CH_3).

Thiocyanessigsäure-piperidid (9)

1.3 g (0.01 mol) **3a** werden mit 3.5 g (0.05 mol) Piperidin über Nacht gerührt. Anschließend neutralisiert man mit verd. HCl und extrahiert mehrmals mit kleinen Mengen Chloroform. Nach Waschen der org. Phasen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein dunkelrotes Öl, das an Kieselgel mit CH_2Cl_2 chromatographiert wird: 1.27 g (76 %) farblose Kristalle vom Schmp. 60–61 °C (Methanol). – $C_8H_{12}N_2S$ (168.3) Ber. C 57.11 H 7.19 N 16.65 S 19.06 Gef. C 57.02 H 7.06 N 16.58 S 18.87. – IR (Film): 2250; 1505; 1435; 1300; 1265; 1130; 1015 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4.18 und 3.72 (4H, 2 mc, Pip. α - CH_2), 4.02 (2H, s, CH_2), 1.74 (6H, mc, Pip. β - und γ - CH_2).

Cyanessigsäure-(2-phenylhydrazonid)ethylester (11)

2.6 g (0.02 mol) **3a** in 50 ml Ether werden mit 2.16 g (0.02 mol) Phenylhydrazin 20 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 2.95 g (73 %) farblose Nadeln vom Schmp. 94–97 °C. – $C_{11}H_{13}N_3O$ (203.3) Ber. C 65.01 H 6.45 N 20.67 Gef. C 64.75 H 6.36 N 20.71. – IR (KBr): 3335; 2255; 1660; 1595; 1500; 1310; 1222; 1123; 760; 700 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 8.73 (1H, bs, NH), 7.15–6.50 (5H, m, arom. H), 4.13 (2H, q, OCH_2), 3.94 (2H, s, CH_2), 1.30 (3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$):

δ (ppm) = E/Z-Isomere: 7.50 (1H, bs, NH), 7.27–6.68 (5H, m, arom. H), 4.23 und 4.05 (2H, 2q, OCH_2), 3.45 und 3.41 (2H, 2s, CH_2), 1.34 (3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 145.9 und 138.2 (C-1, -1'), 128.7 (C-3'), 118.1 (C-4'), 116.0 (CN), 112.0 (C-2'), 64.4 (OCH_2), 19.7 (CH_2), 15.1 (CH_3).

5-Amino-3-ethoxy-1-phenyl-pyrazol (12)

2.03 g (0.01 mol) **11** werden in einer Lösung von 0.23 g (0.01 G-Atom) Natrium in 30 ml absol. Ethanol einige d bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. versetzt man mit 20 ml Wasser, extrahiert mit Chloroform und kristallisiert den Rückstand der Chloroformphase aus Ethanol um: 1.75 g (86 %) farblose Blättchen vom Schmp. 94–95 °C. – $C_{11}H_{13}N_3O$ (203.3) Ber. C 65.01 H 6.45 N 20.67 Gef. C 64.91 H 6.41 N 20.57. – IR (KBr): 3410; 3260; 3140; 1620; 1550; 1485; 1375; 1350; 1188; 758 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.53–7.17 (5H, m, arom. H), 5.03 (1H, s, CH), 4.18 (2H, q, OCH_2), 3.80 (2H, bs, NH_2), 1.35 (3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 162.9 (C-3), 145.5 (C-5), 138.6 (C-1'), 129.2 (C-3'), 126.2 (C-4'), 123.3 (C-2'), 76.9 (C-4), 63.9 (OCH_2), 14.7 (CH_3).

3-Cyanmethyl-1,5-diphenyl-1,2-dihydro-formazan (13)

1.3 g (0.01 mol) **3a** und 4.32 g (0.04 mol) Phenylhydrazin werden in 30 ml Ether 5 h bei Raumtemp. gerührt. Danach läßt man 1–2 d im Kühlschrank stehen, filtriert und kristallisiert den Feststoff aus Ethanol um: 2.4 g (90 %) farblose Kristalle vom Schmp. 112–118 °C (ab etwa 100 °C Rotfärbung). – $C_{15}H_{15}N_5$ (265.3) Ber. C 67.91 H 5.70 N 26.40 Gef. C 67.83 H 5.75 N 26.58. – IR (KBr): 3270; 2255; 1640; 1595; 1483; 750; 698 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 8.19, 7.93 und 7.78 (3H, 3 bs, NH), 7.32–6.65 (10 H, m, arom. H), 3.54 (2H, s, CH_2). – ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 149.4, 147.2 und 139.9 (C-1, -1', -1'), 129.0 und 128.8 (C-3', -3''), 119.5 und 117.9 (C-4', -4''), 116.9 (CN), 112.3 und 112.0 (C-2', -2''), 20.5 (CH_2).

3-Cyanmethyl-1,5-diphenyl-formazan (14)

2.4 g (0.009 mol) **13** werden in 30 ml trockenem Acetonitril gelöst und tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 4.43 g (0.01 mol) Bleitetraacetat in 40 ml Acetonitril versetzt. Der ausgefallene rote Feststoff wird abfiltriert, mit reichlich Wasser und wenig Chloroform gewaschen und aus Ethanol/Aceton umkristallisiert: 1.8 g (76 %) tiefrote Nadeln vom Schmp. 130–150 °C unter allmählicher Gelbfärbung (Bildung von **15**). – $C_{15}H_{13}N_5$ (263.3) Ber. C 68.43 H 4.98 N 26.60 Gef. C 68.34 H 5.00 N 26.48. – IR (KBr): 3265; 2250; 1547; 1240; 1168; 772; 758; 699; 688 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 11.62 und 10.93 (1H, 2 bs, NH), 7.82–7.19 (10H, m, arom. H), 4.20 und 3.96 (2H, 2s, CH_2). Teilweise erfolgt bereits bei Raumtemp. Cyclisierung zu **15**.

5-Amino-1-phenyl-3-phenylazo-pyrazol (15)

0.53 g (0.002 mol) **14** werden in 15 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bis zur Gelbfärbung der Lösung auf etwa 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, wäscht ihn mit Wasser und kristallisiert ihn aus Ethanol um: 0.45 g (86 %) gelbe Nadelchen vom Schmp. 150 °C. – $C_{15}H_{13}N_5$ (263.3) Ber. C 68.43 H 4.98 N 26.60 Gef. C 68.15 H 5.04 N 26.86. – IR (KBr): 3400; 3310–3285; 1613; 1590; 1555; 1483; 1148; 774; 765 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 7.87–7.39 (10H, m, arom. H), 5.84 (1H, s, CH), 5.24 (2H, bs, NH_2).

4-Amino-6-ethoxy-2-methyl-pyrimidin (17a)

0.58 g (0.01 mol) Acetamidin (aus **16a**-HCl mit Natriumethanolat hergestellt) und 1.3 g (0.01 mol) **3a** werden in 30 ml absol. Ethanol 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Verdampfen des Alkohols wird der Rückstand aus Methanol umkristallisiert: 1.25 g (82 %) farblose Kristalle vom Schmp. 117–118 °C (Lit.¹³): 122 °C). – $C_7H_{11}N_3O$ (153.2) Ber. C 54.89 H 7.24

N 27.43 Gef. C 54.88 H 7.08 N 27.28. – IR (KBr): 3410; 3315; 3125; 1655; 1585; 1220; 1205; 985; 804 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 5.54 (1H, s, CH), 5.25 (2H, bs, NH_2), 4.28 (2H, q, OCH_2), 2.40 (3H, s, CH_3), 1.36 (3H, t, OCH_2CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170.1 (C-6), 167.3 (C-2), 164.7 (C-4), 83.5 (C-5), 61.8 (OCH_2), 25.3 (CH_3), 14.4 (OCH_2CH_3).

4-Amino-6-ethoxy-2-phenyl-pyrimidin (17b)

Aus 1.3 g (0.01 mol) **3a** und 1.2 g (0.01 mol) Benzamidin (**16b**) analog **17a**: 2.0 g (93 %) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 83–85 °C (50proz. Ethanol). – $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ (215.3) Ber. C 66.96 H 6.09 N 19.52 Gef. C 66.93 H 6.10 N 19.46. – IR (KBr): 3430; 3410; 3305; 3195; 1628; 1582; 1565; 1380; 1210; 702 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.45–8.28 (2H, m, arom. H), 7.47–7.30 (3H, m, arom. H), 5.59 (1H, s, CH), 5.02 (2H, bs, NH_2), 4.41 (2H, q, OCH_2), 1.37 (3H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 170.2 (C-6), 164.8 (C-4), 163.7 (C-2), 137.7 (C-1'), 130.1 (C-4'), 128.0 und 127.9 (C-2', -3'), 84.9 (C-5), 61.8 (OCH_2), 14.4 (CH_3).

2,4-Diamino-6-ethoxy-pyrimidin (17c)

Aus 1.3 g (0.01 mol) **3a** und 0.6 g (0.01 mol) Guanidin (**16c**) analog **17a**: 1.43 g (93 %) gelbliche Kristalle (Methanol) vom Schmp. 157–161 °C (Lit.¹⁴): 167–169 °C). – $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (154.2) Ber. C 46.74 H 6.54 N 36.34 Gef. C 46.57 H 6.39 N 35.94. – IR (KBr): 3455; 3430; 3340; 3310; 3170; 1650–1625; 1585–1555; 1420; 1375; 1345; 1205 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 5.98 und 5.87 (4H, 2 bs, NH_2), 5.07 (1H, s, CH), 4.14 (2H, q, OCH_2), 1.23 (3H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 170.2 (C-6), 166.0 und 163.0 (C-2, -4), 76.3 (C-5), 60.5 (OCH_2), 14.7 (CH_3).

6-Amino-2-methyl-3H-pyrimidin-4-thion (18a)

Man löst 0.46 g (0.02 G-Atom) Natrium in 40 ml absol. Ethanol, gibt 0.95 g (0.01 mol) Acetamidin-HCl dazu, filtriert und erhitzt nach Zusatz von 1.3 g (0.01 mol) **3a** 5 d unter Rückfluß. Danach dampft man i. Vak. ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf, säuert mit verd. HCl an und filtriert den grauweißen Niederschlag ab. Er ist nach sorgfältigem Waschen mit wenig Ethanol und mit Chloroform analysenrein: 1.0 g (71 %) grauweiße Kristalle. Schmp. ab 280 °C unter Schwarzfärbung (Lit.²¹): 298 °C, Zers.). – $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ (141.2) Ber. C 42.53 H 5.00 N 29.76 S 22.71 Gef. C 42.67 H 5.12 N 29.20 S 22.58. – IR (KBr): 3300; 3100; 3000; 1645; 1595–1560; 1493; 1110; 902 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 12.7–12.2 (1H, bs, NH), 6.98 (2H, bs, NH_2), 6.06 (1H, s, CH), 2.25 (3H, s, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 176.7 (C=S), 160.9 (C-6), 159.4 (C-2), 100.8 (C-5), 20.8 (CH_3).

6-Amino-2-phenyl-3H-pyrimidin-4-thion (18b)

Mit 1.57 g (0.01 mol) Benzamidin-HCl, 1.3 g (0.01 mol) **3a** und 0.46 g (0.02 G-Atom) Natrium analog **18a**. Der nach Ansäuern erhaltene Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert: 1.1 g (54 %) glänzende bräunlich-gelbe Kristalle vom Schmp. 210–225 °C. – $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ (203.3) Ber. C 59.09 H 4.46 N 20.67 S 15.77 Gef. C 59.10 H 4.50 N 20.54 S 15.62. – IR (KBr): 3380; 3260; 3145; 1615; 1555; 1103; 955; 847; 787; 753; 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 13.00–12.55 (1H, bs, NH), 8.07–7.90 (2H, m, arom. H), 7.53–7.43 (3H, m, arom. H), 7.13 (2H, bs, NH_2), 6.21 (1H, s, CH). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 177.7 (C=S), 160.4 (C-6), 157.3 (C-2), 131.8 (C-1'), 131.6 (C-4'), 128.4 und 128.3 (C-2', -3'), 101.9 (C-5).

2-Cyan-3-dimethylamino-thioacrylsäure-O-ethylester (21)

1. Zu einer Lösung von 1.3 g (0.01 mol) **3a** in 30 ml Ether gibt man unter Rühren 1.5 g (0.01 mol) *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal (**19**). Die Lösung färbt sich sofort orange unter Niederschlagsbildung. Nach 15 min wird das Reaktionsgefäß ca. 10 h in den Kühlschrank gestellt

und der Niederschlag abgesaugt. Er besteht aus **21** und **22** im Verhältnis 8:2. Beim Umkristallisieren aus Ethanol fällt **21** über Nacht im Kühlschrank analysenrein aus: 1.3 g (71 %).

2. 0.87 g (0.005 mol) *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (**20**) werden mit 0.65 g (0.005 mol) **3a** analog Vorschrift 1 umgesetzt: 0.68 g (74 %) gelbe Kristalle vom Schmp. 113–114 °C. – $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$ (184.3) Ber. C 52.15 H 6.56 N 15.20 S 17.40 Gef. C 52.09 H 6.38 N 14.93 S 17.35. – IR (KBr): 2200; 1605; 1355; 1287; 1190; 1138; 1039; 780 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.33 (1H, s, CH), 4.62 (2H, q, OCH_2), 3.43 und 3.30 (6H, 2s, NCH_3), 1.41 (3H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 206.8 (C=S), 159.2 (CH), 117.2 (CN), 84.4 (C-2), 67.0 (OCH_2), 48.1 und 38.7 (NCH_3), 13.6 (CH_3).

N,N,N',N'-Tetramethylformamidin-1,3-dicyan-1,3-bis(ethoxythiocarbonyl)-1-propenid (22)

6.0 g (0.04 mol) *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal (**19**) werden zu einer Lösung von 2.6 g (0.02 mol) **3a** in 40 ml Ethanol gegeben und anschließend etwa 1 h gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. hinterbleibt ein orangefarbenes Öl, welches erstarrt und aus Ethanol umkristallisiert wird. Dabei scheiden sich über Nacht im Kühlschrank 1.5 g gelbe Kristalle von **21** ab. Das orangefarbene Filtrat wird nun erneut einige d im Kühlschrank belassen, worauf **22** analysenrein ausfällt: 1.8 g (50 %) orangefarbene Blättchen vom Schmp. 67–70 °C. – $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ (368.5) Ber. C 52.15 H 6.56 N 15.20 S 17.40 Gef. C 52.01 H 6.40 N 15.12 S 17.17. – IR (KBr): 2200; 2190; 1697; 1520; 1355; 1325; 1190–1130; 1027; 735 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.93 (1H, s, CH), 7.68 (1H, s, CH), 4.59 (4H, q, OCH_2), 3.32 (12 H, s, NCH_3), 1.41 (6H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 205.7 (C=S), 156.1 (CH^+), 148.5 (CH^-), 117.9 (CN), 91.4 (C-1, -3), 66.7 (OCH_2), 46.2 und 39.0 (NCH_3), 13.9 (CH_3).

Kalium-1,3-dicyan-1,3-bis(ethoxythiocarbonyl)-1-propenid (23)

Zu 0.2 g (0.005 G-Atom) Kalium in 30 ml absol. Ethanol gibt man zuerst 0.65 g (0.005 mol) **3a**, dann 0.92 g (0.005 mol) **21** und erhitzt unter Rühren 1 h zum Sieden. Nach weiteren 30 min bei Raumtemp. wird der Niederschlag abfiltriert und mit wenig Ethanol gewaschen: 0.8 g (52 %) winzige gelbe Nadeln vom Schmp. 230–232 °C. – $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{KN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (306.5) Ber. C 43.11 H 3.62 N 9.14 Gef. C 42.93 H 3.66 N 8.94. – IR (KBr): 2205; 2190; 1520; 1363; 1350; 1325; 1250; 1210–1185; 1055; 1040 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 9.00 (1H, s, CH), 4.53 (4H, q, OCH_2), 1.33 (6H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 205.4 (C=S), 150.5 (CH^-), 116.5 (CN), 91.3 (C-1, -3), 66.3 (OCH_2), 14.0 (CH_3).

4-Ethoxy-2-phenyl-5-pyrimidin-carbonitril (25)

0.92 g (0.005 mol) **21** und 0.6 g (0.005 mol) Benzamidin (**16b**) werden in 30 ml Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Eindampfen i. Vak. hinterbleibende gelbe Feststoff wird aus Ethanol umkristallisiert. 0.85 g (76 %) schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 96–98 °C (bei sehr langsamem weiterem Erhitzen bilden sich lange Nadeln, die bei 101–102 °C schmelzen). – $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (225.3) Ber. C 69.32 H 4.92 N 18.65 Gef. C 69.21 H 4.87 N 18.19. – IR (KBr): 2225; 1572; 1525; 1433; 1400; 1385; 767; 710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.73 (1H, s, CH), 8.53–8.37 (2H, m, arom. H), 7.53–7.40 (3H, m, arom. H), 4.65 (2H, q, OCH_2), 1.50 (3H, t, CH_3). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 168.3 und 166.1 (C-2, -4), 161.3 (C-6), 135.6 (C-1'), 132.2 (C-4'), 128.9 und 128.5 (C-2', -3'), 113.6 (CN), 93.8 (C-5), 64.0 (OCH_2), 14.0 (CH_3).

3-Amino-4-pyrazolthiocarbonsäure-O-ethylester (27)

0.92 g (0.005 mol) **21** in 30 ml Ethanol werden mit 0.31 g 80proz. Hydrat-Lösung 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. kristallisiert man das orangegelbe Öl aus Ethanol/Wasser um: 0.5 g (58 %) ockerfarbene Kristalle vom Schmp. 139–142 °C. – $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ (171.2) Ber. C 42.09 H 5.30 N 24.54 S 18.73 Gef. C 42.28 H 5.22

N 24.66 S 18.71. – IR (KBr): 3415; 3300; 3105; 1590; 1555; 1490; 1260; 1185; 1052 cm^{-1} . – ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 12.33–11.83 (1H, bs, NH), 7.50 (1H, s, CH), 7.12–6.62 (2H, bs, NH_2), 4.49 (2H, q, OCH_2), 1.33 (3H, t, CH_3). – ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 201.0 (C=S), 152.9 (C-3), 136.7 (C-5), 106.4 (C-4), 64.6 (OCH_2), 13.9 (CH_3).

Literatur

- 1 41. Mitt.: H.-G. Müller, K. Hartke, Th. Kämpchen, W. Massa und F. Hahn, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 873 (1988).
- 2 K. Hartke und H.-G. Müller, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **321**, 863 (1988).
- 3 E. C. Taylor und K. S. Hartke, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2452 (1959).
- 4 H. Junek, G. Uray und A. Kotzent, *Monatsh. Chem.* **114**, 973 (1983).
- 5 a) R. Pütter in *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller), Bd. X/3, S. 627, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1965,
b) D. Schumann, *ibid.*, Bd. E5, S. 1310, Stuttgart 1985.
- 6 D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie und L. R. Newlands, *Chem. Rev.* **70**, 151 (1970).
- 7 A. W. Nineham, *Chem. Rev.* **55**, 355 (1955).
- 8 W. H. Prichard in *The Chemistry of Amidines and Imidates*, Hrsg. S. Patai, S. 157, Wiley-Interscience, London 1975.
- 9 J. Hausser, D. Jerchel und R. Kuhn, *Chem. Ber.* **82**, 515 (1949).
- 10 R. Kuhn und H. M. Weitz, *Chem. Ber.* **86**, 1199 (1953).
- 11 W. Otting und F. A. Neugebauer, *Z. Naturforsch.* **23b**, 1064 (1968).
- 12 W. Otting und F. A. Neugebauer, *Chem. Ber.* **102**, 2520 (1969).
- 13 F. Craveri und G. Zoni, *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna* **16**, 138 (1958); *C.A.* **53**, 13161a (1959).
- 14 B. Roth, J. M. Smith jr. und M. E. Hultquist, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2869 (1951).
- 15 R. F. Abdulla und R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **35**, 1675 (1979).
- 16 V. G. Granik, S. I. Grizik, N. P. Solov'eva, O. S. Anisimova und Y. N. Sheinker, *Zh. Org. Khim.* **20**, 673 (1984); *C.A.* **102**, 5674g (1985).
- 17 Y. Shvo und H. Shanan-Atidi, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6683 (1969) und **91**, 6689 (1969).
- 18 E. Knippel, M. Knippel, M. Michalik, H. Kelling und H. Kristen, *Z. Chem.* **19**, 107 (1979).
- 19 A. Mannschreck und U. Koelle, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 863.
- 20 A. H. Cook, G. Harris und A. L. Levy, *J. Chem. Soc.* **1949**, 3227.
- 21 T. Ueda, T. Tsuji und H. Momona, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **11**, 912 (1963); *C.A.* **60**, 1748 (1964).

[Ph 488]