

Dimerisierende Kondensation von Alkylidenpropandinitrilen und Alkylidencyanamiden. - Ein allgemeines Syntheseprinzip für Anilin-, Aminopyridin- und Aminopyrimidin-Derivate

Klaus Hartke^{*)}, Michaela Sauerbier und Wolfgang F. Richter

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 18. März 1991

Die basenkatalysierte dimerisierende Kondensation von (α -Methylthioalkyliden)propandinitrilen (z.B. **8**) liefert 2-Aminobenzol-1,3-dicarbonitrile (z.B. **13**), von (α -Methylthioalkyliden)cyanamid (z.B. **14**) 2-Aminopyrimidine (z.B. **16**, **37**). Die gemischte Kondensation von (α -Aminoalkyliden)propandinitrilen (z.B. **20**) mit (α -Methylthioalkyliden)cyanamiden führt zu Pyrimidin-5-carbonitrilen (z.B. **23**, **28**, **40**).

Dimerizing Condensation of Alkylidenpropandinitriles and Alkylidencyanamides. - A General Approach to Aniline, Aminopyridine, and Aminopyrimidine Derivatives

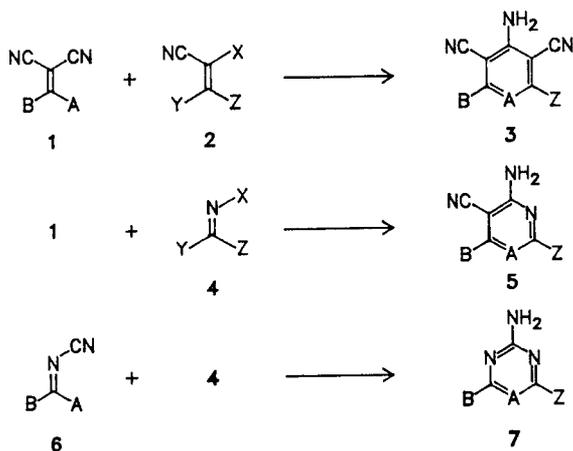
The base catalyzed dimerizing condensation of (α -methylthioalkylidene)propandinitriles (e.g. **8**) yields 2-aminobenzene-1,3-dicarbonitriles (e.g. **13**), of (α -methylthioalkylidene)cyanamides (e.g. **14**) 2-aminopyrimidines (e.g. **16**, **37**). The mixed condensation of (α -aminoalkylidene)propandinitriles (e.g. **20**) with (α -methylthioalkylidene)cyanamides leads to the formation of pyrimidine-5-carbonitriles (e.g. **23**, **28**, **40**).

Die elektronischen Eigenschaften eines Methylidenpropandinitril- und eines Methylidencyanamid-Restes sind denen einer Carbonylgruppe vergleichbar¹⁾. Dies wird in der Lit. durch zahlreiche Beispiele belegt. Besagte Reste erhöhen die Acidität α -ständiger Alkyl- oder Aminogruppen (Substituent A in **1** oder **6**) und können somit als CH- oder NH-acide Komponenten für basenkatalysierte Kondensationsreaktionen dienen. Auch Selbstkondensationen sind möglich, wenn der Methylenrest zugleich eine gute Abgangsgruppe (Substituent Y in **2** oder **4**) trägt. Derartige Selbstkondensationen führen in der Regel unmittelbar zum Ringschluß unter Bildung von Anilin-, Aminopyridin-, Aminopyrimidin- und Aminotriazin-Derivaten, wie die generalisierten Beispiele **3**, **5** und **7** zeigen. Dabei werden die Substituenten Y (z.B. SR, Cl etc.) und X (z.B. CN, CO₂R, COR, SO₂R, OH, H etc.) abgespalten, so daß dieses Syntheseprinzip für 6-Ringe zum Typ der (4+2)-Kondensationsreaktionen gehört.

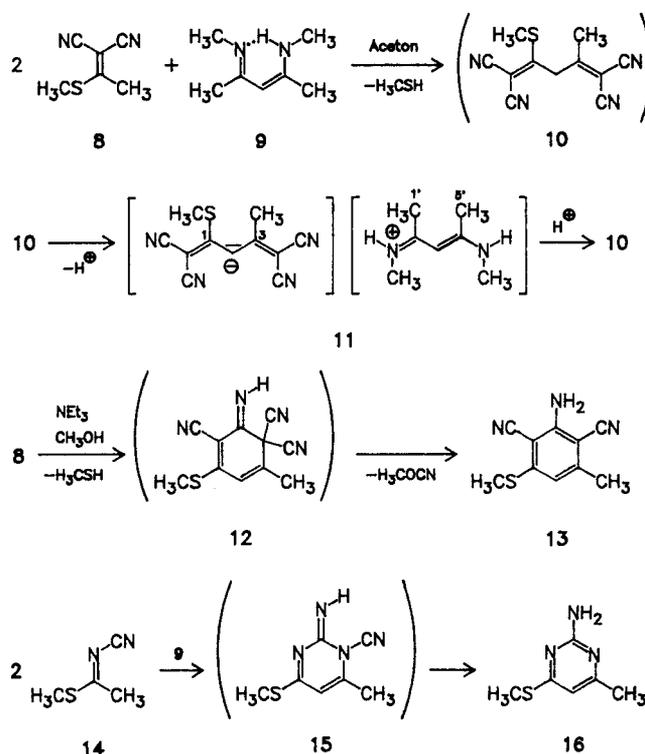
Beispiele für solche dimerisierenden Kondensationsreaktionen sind vor einigen Jahren vor allem von *Peseke* und Mitarb.²⁾ beschrieben worden. Sie setzten u.a. Alkylidenpropandinitrile **1** (A = CH₃) und [Bis(methylthio)methyliden]propandinitrile **2** (Y = Z = SCH₃) mit K₂CO₃ in Dimethylforma-

mid um und isolierten nach saurer Aufarbeitung die Anilindicarbonitrile **3**. Aus **1** und *N*-Cyaniminodithiokohlensäuredimethylester **4** (Y = Z = SCH₃) erhielten sie die Pyridindicarbonitrile **5**.

Wir sind ausgehend von einer völlig anderen Fragestellung auf die dimerisierende Kondensation von Alkylidenpropandinitrilen und Alkylidencyanamiden gestoßen³⁾. Die Reaktion des (α -Methylthioethyliden)propandinitrils **8**⁴⁾ mit



Schema 1



Schema 2

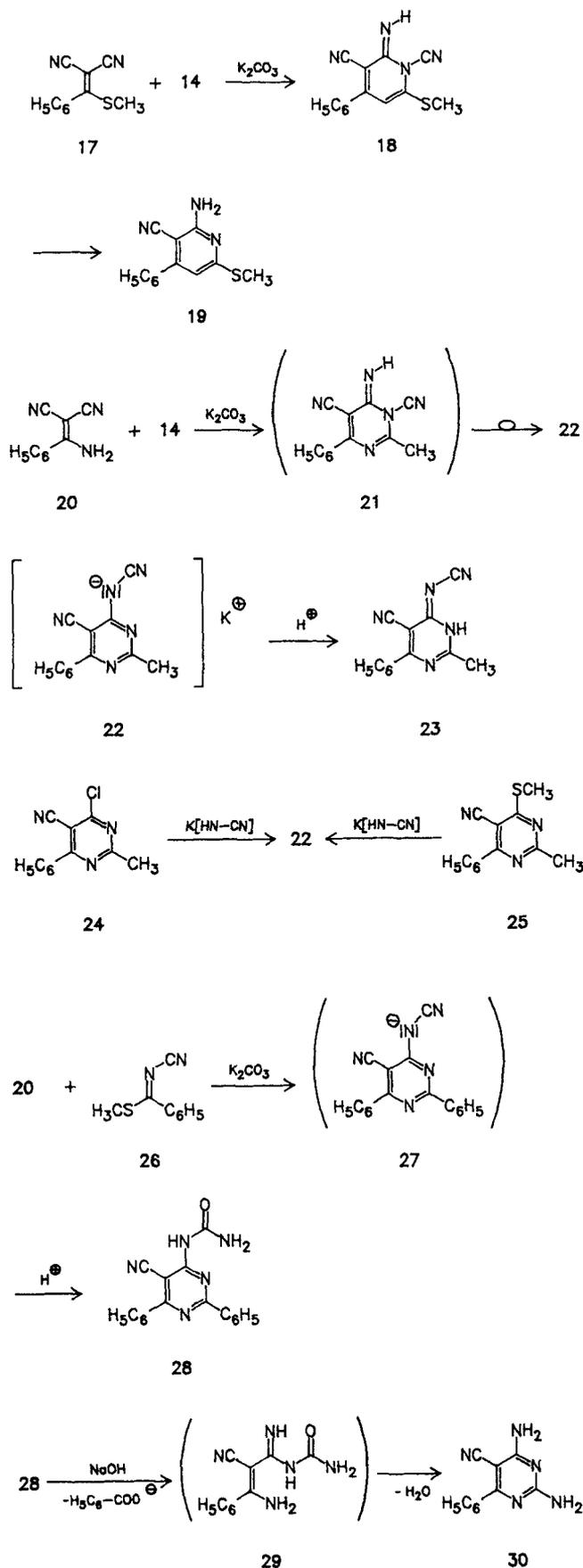
^{*)} Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. *Herbert Oelschläger* mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

dem vinylogenen Amidin *N*-Methyl-methylimino-2-penten-2-amin (**9**)⁵⁾ in Aceton führt nicht zu dem erwarteten *N*-Substitutionsprodukt von **9**, sondern zur Dimerisierung von **8** unter Abspaltung von Methylmercaptan. **9** spielt dabei nur die Rolle einer Hilfsbase; sie überführt das Primärprodukt **10** im zweiten Reaktionsschritt durch Deprotonierung in das gut kristallisierende Salz **11**. Aus letzterem läßt sich **10** durch Säurezusatz gewinnen. Die Hilfsbase **9** kann auch durch Triethylamin ersetzt werden, das allerdings nur ein öliges Salz von **10** liefert. Die Strukturen von **10** und **11** ergeben sich zweifelsfrei aus den analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. Exp. Teil). Die zentrale CH₂-Gruppe in **10** zeichnet sich durch eine so hohe Acidität aus, daß **10** in [D₆]DMSO laut ¹H-NMR-Spektrum quantitativ als Anion vorliegt.

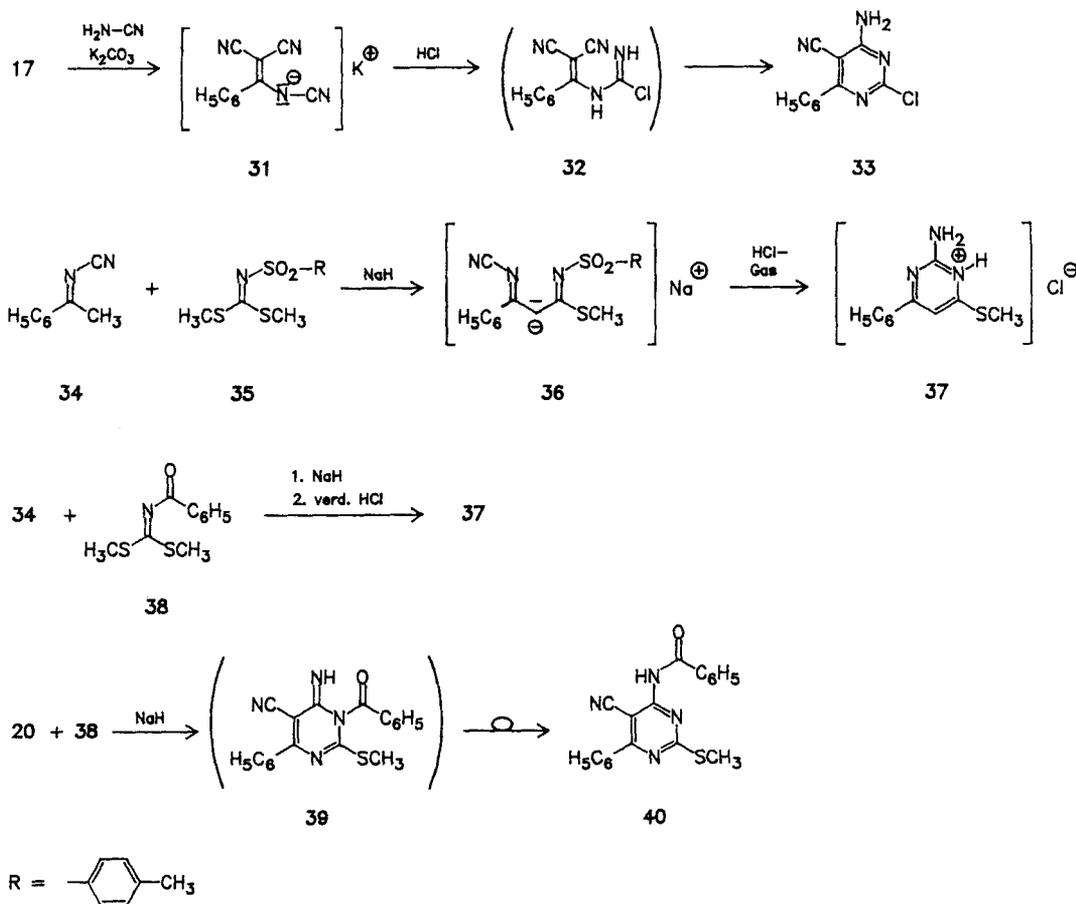
Führt man die Selbstkondensation von **8** mit Triethylamin in Methanol durch, so cyclisiert das Primärprodukt **10** über die nicht isolierbare Zwischenstufe **12** zum Anilin-2,6-dicarbonitril **13**. Dabei muß eine Nitrilgruppe auf das Lösungsmittel übertragen werden, vermutlich unter Bildung von Methylcyanat. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Ansäuern noch eine geringe Menge des Primärproduktes **10** isolieren. Analog reagiert auch das Alkylidencyanamid *N*-Cyan-methylthioacetimidat (**14**)⁶⁾, unabhängig vom Lösungsmittel und der Hilfsbase. Das Dimerisierungsprodukt geht über die Zwischenstufe **15** direkt in das 2-Aminopyrimidin **16** über.

Mit den nachfolgenden Beispielen haben wir versucht, die präparativen Möglichkeiten dieser dimerisierenden Kondensationsreaktion aufzuzeigen und mögliche Zwischenprodukte zur Aufklärung des Reaktionsweges abzufangen. So führt die gemischte Kondensation des Alkylidenpropandinitrils **17**⁴⁾ mit dem Alkylidencyanamid **14** unter K₂CO₃-Katalyse in Dimethoxyethan bei Raumtemp. zu einer labilen Substanz, der nach analytischen und spektroskopischen Daten die Struktur des primären Cyclisierungsproduktes **18** zukommen dürfte. Dieses fällt auf Grund seiner schlechten Löslichkeit analysenrein an. Versuche zur Umkristallisation oder chromatographischen Reinigung ergaben stets das stabile 2-Aminopyridincarbonitril **19**. Selbst während der Aufnahme von NMR-Spektren ging **18** partiell in **19** über. Die Umwandlung **18** → **19** verläuft sowohl unter Säure- (HCl, HOAc) als auch Basenkatalyse (NaOH, Piperidin). Mit Piperidin entstand *N*-Cyanpiperidin, das in Lösung NMR-spektroskopisch identifiziert wurde. Dies zeigt, daß ein Nucleophil die Cyanogruppe übernimmt und der gebildete Ring aromatisiert.

Eine weitere Besonderheit lehrt die gemischte Umsetzung des (α -Aminobenzyliden)propandinitrils (**20**)⁷⁾ mit *N*-Cyanmethylacetimidat (**14**) unter K₂CO₃-Katalyse bei Raumtemp. Hierbei entsteht ein Kaliumsalz, das aus dem primären Cyclisierungsprodukt **21** durch *Dimroth*-Umlagerung hervorgegangen sein muß und die Struktur **22** besitzt. Es wird mit Säuren zum 4-Cyanimino-3*H*-pyrimidin-5-carbonitril **23** protoniert. Somit ist die *N*-Cyanogruppe aus **21** noch im stabilen Endprodukt enthalten. Um diesen Sachverhalt zweifelsfrei aufzuklären, haben wir das Kaliumsalz **22** durch eine unabhängige Synthese aus den strukturell gesi-



Schema 3



Schema 4

cherten Vorstufen **24** bzw. **25** durch Umsetzung mit Kaliumcyanamid hergestellt.

Warum unterliegt das primäre Cyclisierungsprodukt **21** einer *Dimroth*-Umlagerung und das analoge **18** nicht? Bei gleichen strukturellen Voraussetzungen erfolgt die *Dimroth*-Umlagerung um so leichter, je geringer die π -Elektronendichte im Heterocyclus ist^{8a)}. So lagern 2-Imino-1,2-dihydropyridine wie **18** nur dann um, wenn wenigstens eine Nitrogruppe in 3- oder 5-Stellung gebunden ist. 5-Chlor-, 3,5-Dichlor- oder 5-Cyanoderivate ließen sich nicht in die entspr. 2-Aminopyridine umwandeln^{8b)}. Demgegenüber zeichnen sich 4-Imino-3,4-dihydropyrimidine infolge eines zweiten N-Atoms im Ring durch eine besonders hohe Umlagerungstendenz aus⁹⁾. Das N-1-Atom begünstigt vermutlich die heterolytische Ringöffnung an der C(2)-N(3)-Bindung unter Bildung eines Nitrilium-Kations als erster Stufe zur *Dimroth*-Umlagerung.

Die Kondensation von **20** mit *N*-Cyanmethylthiobenzimidat (**26**)⁶⁾ erfolgt nicht bei Raumtemp., sondern erfordert mehrstündiges Erhitzen im Dimethylformamid. Dabei wird die *N*-Cyanimidgruppe partiell zum Harnstoff verseift; man isoliert nach dem Ansäuern das Pyrimidin **28**. Die weitere Hydrolyse mit NaOH führt nicht zum erwarteten 4-Amino-2,6-diphenyl-pyrimidin-5-carbonitril unter Spaltung der Harnstofffunktion, sondern zum bereits bekannten 2,4-Di-

amino-6-phenyl-pyrimidin-5-carbonitril (**30**)⁷⁾. Voraussetzung hierfür ist eine Ringöffnung an C-2 unter Bildung von **29** und eine erneute Recyclisierung zu **30**. Das dabei abgespaltene Benzoat läßt sich im Reaktionsansatz nachweisen.

Welchen Einfluß haben andere Abgangsgruppen *X* anstelle von CN (vgl. allgemeines Reaktionsschema) auf den Ringschluß? Wir haben diese Frage am Beispiel von *X* = Wasserstoff, *p*-Tosyl oder Benzoyl überprüft. Das (α -Methylthiobenzyliden)propandinitril (**17**)⁴⁾ läßt sich mit Cyanamid/ K_2CO_3 bei Raumtemp. zum stabilen Kaliumsalz **31** kondensieren. Dies reagiert mit HCl-Gas über die Chlorimid-Zwischenstufe **32** zum 4-Amino-pyrimidin-5-carbonitril **33**. Bei Cyclisierungsversuchen im Zweiphasensystem CH_2Cl_2 /verd. HCl gelang es, das sehr zersetzliche und nur kurzfristig beständige **32** zu isolieren.

Die Kondensation von Acetophenoncyanimin (**34**)¹⁰⁾ mit *N*-(4-Methylphenylsulfonyl)imino-dithiokohlensäure-dimethylester (**35**)¹¹⁾ erfordert eine stärkere Base als K_2CO_3 . NaH in Dimethoxyethan liefert bei Raumtemp. das recht stabile Natriumsalz **36**, das auch in wäßriger Lösung keiner Hydrolyse unterliegt. Eine Cyclisierung beobachtet man nur unter Einwirkung starker Säuren. Gute Ausbeuten wurden mit gasförmigem HCl in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethoxyethan erreicht. Dabei bildet sich das Hydrochlorid **37** des 2-Aminopyrimidins.

Wesentlich geeigneter als **X** = Tosyl ist offensichtlich **X** = Benzoyl als Austrittsgruppe. Die Kondensation von Acetophenoncyanamin (**34**) mit *N*-Benzoylimino-dithiokohlensäure-dimethylester (**38**)¹² erfordert zwar ebenfalls NaH. Das dabei gebildete Natriumsalz des Kondensationsproduktes cyclisiert jedoch viel leichter. Schon bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes mit verd. wäßriger HCl entsteht das 2-Aminopyrimidin-hydrochlorid **37**. Das daraus durch Deprotonierung mit NaHCO₃-Lösung erhältliche 2-Amino-6-methylthio-4-phenyl-pyrimidin wurde bereits auf einem anderen Weg hergestellt¹³.

Einen Erhalt der Benzoylgruppe im Endprodukt beobachtet man bei der Kondensation von **38** mit dem (α -Aminobenzyliden)propandinitril **20** unter NaH-Katalyse. Das dabei gebildete primäre Cyclisierungsprodukt **39** ist ein 4-Imino-3,4-dihydropyrimidin und unterliegt somit ähnlich wie **21** einer *Dimroth*-Umlagerung zum Natriumsalz von **40**, das bei saurer Aufarbeitung in 4-Benzamido-2-methylthio-6-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**40**) übergeht.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit mit Sachmitteln.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Gerät 398 der Fa. Perkin-Elmer.- NMR-Spektren (TMS als innerer Standard): Geräte T 60 (Meßtem. 37°C) der Fa. Varian und JNM-FX-100 (25°C) sowie JNM-GX-400 (20°C) der Fa. Jeol.- Massenspektren: Gerät Vacuum Generators 70-70 bei 70 eV.- Schmelzpunkte (unkorrigiert): Leitz Heitzschmikroskop HM-Lux.

2-Methyl-4-methylthio-1,4-pentadien-1,1,5,5-tetracarbonitril(**10**)

Eine Lösung von 0.50 g (1.4 mmol) **11** in 10 ml Aceton wird mit so viel Wasser versetzt, daß sie eben noch klar bleibt. Nach Zugabe von Eis säuert man mit verd. H₂SO₄ an, extrahiert zweimal mit je 50 ml Methylchlorid und trocknet über CaSO₄. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand aus Chloroform im Kältebad bei -40°C umkristallisiert: 0.30 g (94 %) farblose Kristalle, Schmp. 145-146°C.- C₁₁H₈N₄S (228.3) Ber. C 57.9 H 3.53 N 24.5 S 14.0 Gef. C 57.6 H 3.52 N 24.5 S 13.8.- IR (KBr): 2240 w, 2225 s und 2190 w cm⁻¹ (C≡N).- MS: m/z = 228 (58%) [M⁺], 213 (100%) [M-CH₃]⁺.- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.42 (s, 3H, 2-CH₃), 2.87 (s, 3H, SCH₃) 4.32 (s, 2H, CH₂).- ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 16.2 (SCH₃), 21.7 (2-CH₃), 42.5 (C-3), 81.9 und 89.9 (C-1, -5), 112.1, 112.2, 112.5 und 112.9 (CN), 174.0 und 179.0 (C-2, -4).

N-Methyl-4-methylamino-3-penten-2-iminium-1,3-bis(dicyanmethyl)-1-methylthio-2-butanid (**11**)

Zu einer Lösung von 0.25 g (2 mmol) *N*-Methyl-4-methylimino-2-penten-2-amin (**9**)⁵ in 20 ml Aceton gibt man 0.55 g (4 mmol) (1-Methylthioethyliden)propandinitril (**8**)⁴ und läßt über Nacht rühren. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der Rückstand aus viel Benzol umkristallisiert: 0.58 g (82%) orange Kristalle vom Schmp. 107°C.- C₁₈H₂₂N₆S (354.5) Ber. C 61.0 H 6.25 N 23.7 S 9.1 Gef. C 60.7 H 6.18 N 23.1 S 9.1.- IR (KBr): 3270 s (NH), 2195 s und 2185 s cm⁻¹ (C≡N).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.33 und 2.47 (2s, 6H, 4-H und SCH₃), 2.53 (s, 6H, 1'-, 5'-H), 3.10 (s, br, 6H, NCH₃), 5.20 (s, 1H, 3'-H), 5.95 (s, 1H, 2-H), 8.25 (s, br, 2H, NH).- ¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 18.1 (SCH₃), 20.3 (C-4), 23.1 (C-1', -5'), 31.2 (NCH₃), 55.9 [1=C(CN)₂], 59.9 [3=C(CN)₂], 87.7 (C-3'), 104.9 (C-2), 118.6 und 119.5 (CN), 164.7 und 167.4 (C-1, -3), 170.1 (C-2', -4').

2-Amino-4-methyl-6-methylthiobenzol-1,3-dicarbonitril(**13**)

Eine Lösung von 0.55 g (4 mmol) (1-Methylthioethyliden)propandinitril (**8**)⁴ und 0.20 g (2 mmol) Triethylamin in 10 ml Methanol wird 48 h im Kühlschrank stehengelassen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und mit Methanol gewaschen: 0.20 g (49%) analysenreine farblose Kristalle vom Schmp. 217-218°C. Aus dem Filtrat lassen sich nach der unter **10** beschriebenen Methode 0.10 g (22%) **10** gewinnen.- C₁₀H₉N₃S (203.3) Ber. C 59.1 H 4.43 N 20.7 S 15.8 Gef. C 59.0 H 4.37 N 20.3 S 15.7 Molmasse 203 (MS).- IR (KBr): 3425 m, 3340 s und 3230 m (NH₂), 2220 s cm⁻¹ (C≡N).- ¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ (ppm) = 2.47 [s, 3H, 4-CH₃ (verbreitert durch ⁴J-Kopplung)], 2.62 (s, 3H, SCH₃), 6.0 (s, br, 2H, NH₂), 6.67 (s, 1H, 5-H).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 14.1 (SCH₃), 21.1 (4-CH₃), 90.2 und 92.8 (C-1, -3), 113.2 (C-5), 114.5 und 115.6 (CN), 147.8 und 150.5 (C-4, -6), 152.8 (C-2).

2-Amino-4-methyl-6-methylthiopyrimidin (**16**)

Eine Lösung von 0.38 g (3 mmol) *N*-Methyl-4-methylimino-2-penten-2-amin (**9**)⁵ und 0.68 g (6 mmol) *N*-Cyanmethylthioacetimidat (**14**)⁶ in 20 ml Aceton wird 48 h bei Raumtemp. gerührt, i. Vak. eingedampft und das Rohprodukt sc an 50 g Kieselgel mit Aceton gereinigt. Der erhaltene Feststoff wird aus wenig CHCl₃ umkristallisiert: 0.27 g (58%) farblose Kristalle, Schmp. 147°C (Lit.¹⁴): 145-147°C).- C₆H₉N₃S (155.2) Ber. C 46.4 H 5.84 N 27.1 S 20.7 Gef. C 46.5 H 5.78 N 26.9 S 20.7 Molmasse 155 (MS).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.23 (s, 3H, 4-CH₃), 2.47 (s, 3H, SCH₃), 5.2 (s, br, 2H, NH₂), 6.37 (s, 1H, 5-H).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 11.7 (SCH₃), 23.2 (4-CH₃), 105.3 (C-5), 162.4 (C-2), 165.7 und 169.8 (C-4, -6).

2-Imino-6-methylthio-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-1,3-dicarbonitril(**18**)

Eine Lösung von 0.65 g (3.25 mmol) (α -Methylthiobenzyliden)propandinitril (**17**)⁴ und 0.37 g (3.25 mmol) *N*-Cyanmethylthioacetimidat (**14**)⁶ in 20 ml Dimethoxyethan wird mit 1.0 g K₂CO₃ 3 d bei Raumtemp. gerührt. Nach Eindampfen i. Vak. wird der ölige Rückstand mit 10 ml Wasser und 20 ml CHCl₃ aufgenommen und vorsichtig mit verd. HCl bis zur neutralen Reaktion versetzt. Der ausgefallene gelbe Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit je 10 ml kaltem Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhält man 0.59 g (45%) analysenreine gelbe Nadeln vom Schmp. 126°C.- C₁₄H₁₀N₄S (266.3) Ber. C 63.1 H 3.78 N 21.0 S 12.0 Gef. C 63.1 H 3.77 N 21.1 S 12.2.- MS: m/z = 266 (2%) [M⁺], 241 (100%) [(M+H)-CN]⁺.- IR (KBr): 3315 (NH), 2245 und 2215 cm⁻¹ (C≡N).- ¹H-NMR (CD₃CN): δ (ppm) = 2.61 (s, 3H, SCH₃), 5.90 (s, 1H, 5-H), 7.55 (mc, 5H, Phenyl-H), 8.10 (bs, 1H, N-H).- ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 15.3 (SCH₃), 95.2 (C-3), 103.9 (1-CN), 104.0 (C-5), 115.2 (3-CN), 128.1 (C-2', -6'), 128.9 (C-3', -5'), 131.2 (C-4'), 135.2 (C-1'), 152.3 (C-4), 151.2 und 154.8 (C-2, -6).

2-Amino-6-methylthio-4-phenyl-pyridin-3-carbonitril(**19**)

0.80 g (3 mmol) **18** werden in 20 ml Ether suspendiert und unter Rühren mit 0.30 ml Piperidin versetzt. Der zunächst gelbe Ansatz entfärbt sich unter Abscheidung eines farblosen Niederschlages. Nach Abfiltrieren und Trocknen erhält man 0.57 g (79%) farbloses Pulver vom Schmp. 182°C (Lit.^{2b}): 180-182°C).- MS: m/z = 241 (100%) [M⁺].- IR (KBr): 3450; 3340 und 3220 (NH₂), 2210 cm⁻¹ (C≡N).- ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 2.63 (s, 3H, SCH₃), 5.35 (bs, 2H, NH₂), 6.67 (s, 1H, 5-H), 7.53 (mc, 5H, Phenyl-H).- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 13.2 (SCH₃), 84.5 (C-3), 111.2 (C-5), 117.3 (CN), 128.0 und 128.8 (C-2', -3', -5', -6'), 129.7 (C-4'), 136.4 (C-1'), 153.0 (C-4), 159.9 und 165.0 (C-2, -6).

Kalium-*N*-(2-methyl-6-phenyl-5-cyanpyrimidin-4-yl)cyanamid(**22**)

Methode A: 0.85 g (5 mmol) (α -Aminobenzyliden)propandinitril (**20**)⁷ und 0.57 g (5 mmol) *N*-Cyanmethylacetimidat (**14**) werden in 20 ml Dime-

thoxyethan/Acetonitril (1:1) gelöst und mit 1.0 g K_2CO_3 3 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird der Ansatz über Aktivkohle filtriert, das Filtrat auf 5 ml eingeeengt, mit Diethylether bis zur leichten Trübung versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt: 0.83 g (57%) farblose Kristalle, Schmp. 271°C ($CH_3OH/Ether$).

Methode B: 0.63 g (15 mmol) Cyanamid in 10 ml wasserfreiem Methanol werden unter Rühren bei 0°C zu einer frisch bereiteten Lösung aus 0.59 g (15 mmol) Kalium in 20 ml Methanol getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. gibt man portionsweise 1.81 g (7.5 mmol) 2-Methyl-4-methylthio-6-phenyl-pyrimidin-5-carbonitril (**25**) oder 1.72 g (7.5 mmol) 4-Chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**24**) hinzu. Anschließend wird so lange unter Rückfluß gekocht, bis alles Edukt verbraucht ist (DC Kontrolle, Ethylacetat). Der Ansatz wird auf 10 ml eingeeengt, mit eisgekühltem Ether versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt: 1.57 g (72%) bzw. 1.38 g (63%) farblose Kristalle vom Schmp. 271°C. - $C_{13}H_8N_5K \cdot H_2O$ (291.4) Ber. C 53.6 H 3.46 N 24.0 Gef. C 53.9 H 3.81 N 24.0. IR (KBr): 2220 und 2160 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.39 (s, 1H, 2'- CH_3), 3.42 (s, 2H, H_2O), 7.49-7.53 (m, 3H, 3'', 4'', 5''-H), 7.75-7.83 (m, 2H, 2'', 6''-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 26.1 (2'- CH_3), 88.7 (C-5'), 118.1 (N-CN), 120.2 (5'-CN), 128.3 und 128.4 (C-2'', -3'', -5'', -6''), 130.2 (C-4''), 137.2 (C-1''), 167.2, 168.0 und 170.9 (C-2', -4', -6').

4-N-Cyanimino-2-methyl-6-phenyl-3H-pyrimidin-5-carbonitril (**23**)

0.58 g (2 mmol) Kaliumsalz **22** werden in 20 ml Dimethoxyethan gelöst und langsam unter Rühren mit 0.15 ml (2.5 mmol) Eisessig versetzt. Nach Zugabe von 20 g Eis und 40 ml CH_2Cl_2 wird die org. Phase abgetrennt und noch zweimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über $CaSO_4$ wird i.Vak. eingedampft und der feste Rückstand bei 105°C / 0.1 Torr getrocknet: 0.42 g (83%) farbloses, analysenreines Pulver vom Schmp. > 330°C. - $C_{13}H_9N_5 \cdot H_2O$ (253.3) Ber. C 61.6 H 4.38 N 27.6 Gef. C 61.6 H 4.27 N 27.6. MS: m/z = 235 (73%) [M^+], 194 (100%) [$M - CH_3CN$] $^+$. IR (KBr): 2235 und 2175 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.52 (s, 3H, CH_3), 7.58-7.80 (m, 5H, Phenyl-H), 12.96 (bs, NH).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 22.0 (CH_3), 91.7 (C-5), 114.3 (5-CN), 116.5 (N-CN), 128.9 (C-3', -5'), 129.0 (C-2', -6'), 129.6 (C-1'), 132.6 (C-4'), 159.5 (C-4), 161.7 (C-2), 168.2 (C-6).

4-Chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin-5-carbonitril (**24**)

2.27 g (10 mmol) 2-Methyl-6-phenyl-4-thio-3,4-dihydro-3H-pyrimidin-5-carbonitril¹⁵ werden unter Rühren und Inertgasung mit 2.90 g (14 mmol) PCl_5 und 10 ml $POCl_3$ langsam auf 80°C erwärmt. Nach Beendigung der HCl-Entwicklung (ca. 5 h) wird i.Vak. eingedampft und der Rückstand sc. an Kieselgel mit $CHCl_3$ gereinigt. Umkristallisation aus Aceton/Wasser (1:1) liefert 1.34 g (58%) farblose Kristalle, Schmp. 128°C. - $C_{12}H_8ClN_3$ (229.7) Ber. C 62.8 H 3.51 N 18.3 Gef. C 62.7 H 3.84 N 17.9 Molmasse 229 (MS).- IR (KBr): 2230 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.74 (s, 3H, CH_3), 7.54-7.63 (m, 3H, 3', 4', 5'-H), 8.05 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.7 Hz, 2H, 2', 6'-H).- ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 26.8 (CH_3), 100.5 (C-5), 114.5 (CN), 128.9 (C-3', -5'), 129.0 (C-2', -6'), 132.0 (C-4'), 134.7 (C-1'), 167.4 (C-6), 168.8 (C-2), 170.8 (C-4).

2,6-Diphenyl-4-ureidopyrimidin-5-carbonitril (**28**)

Eine Lösung von 0.85 g (5 mmol) (α -Aminobenzyliden)propandinitril (**20**) und 0.88 g (5 mmol) *N*-Cyanmethylthiobenzimidat (**26**)⁶ in 10 ml DMF wird mit 1.0 g K_2CO_3 zunächst 24 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend 2 h unter Rückfluß gekocht. Die auf 10°C abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 200 ml Wasser verdünnt und bis zur sauren Reaktion mit konz. HCl versetzt. Der farblose Niederschlag wird nach 30 min abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert: 1.10 g (70%) farblose Nadeln, Schmp. 241.5°C. - $C_{18}H_{13}N_5O$ (315.3) Ber. C 68.5 H 4.16 N 22.2 Gef. C

68.5 H 4.21 N 22.3 Molmasse 315 (MS).- IR (KBr): 2210 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 7.48-7.62 (m, 6H, 3'', 3''', 4'', 4''', 5'', 5'''-H), 7.84-7.95 (m, 6H, 2'', 2''', 6'', 6'''-H und NH_2), 10.90 (bs, 1H, N-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 81.8 (C-5), 116.4 (CN), 128.29, 128.31, 128.33 und 128.52 (C-2', -2'', -3', -3'', -5', -5'', -6', -6'''), 130.9 und 132.1 (C-4', -4''), 134.3 und 136.2 (C-1', -1''), 158.8, 165.2 und 165.9 (C-2, -4, -6), 169.2 (C=O).

2,4-Diamino-6-phenyl-pyrimidin-5-carbonitril (**30**)

0.32 g (1 mmol) **28** werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 0.20 ml 25proz. wäbriger NaOH versetzt. Nach 5 min im Ultraschallbad klärt sich die Lösung zunächst auf, nach weiterem 3 stdg. Rühren bei Raumtemp. fällt ein farbloser Niederschlag aus, der abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert wird: 0.20 g (92%) farbloses Pulver vom Schmp. 251°C (Lit.⁷: 253°C).- IR (KBr): 2200 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 6.98 (bs, 2H, NH_2), 7.08 (bs, 2H, NH_2), 7.51 (mc, 3H, 3', 4', 5'-H), 7.76 und 8.29 (2mc, 2H, 2', 6'-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 75.9 (C-5), 117.9 (CN), 128.1 (C-2', -3', -5', -6'), 130.2 (C-4'), 137.1 (C-1'), 162.9, 165.0 und 169.4 (C-2, -4, -6).

Kalium-(2,2-dicyan-1-phenylvinyl)cyanamid (**31**)

Eine Lösung von 2.00 g (10 mmol) (α -Methylthiobenzyliden)propandinitril (**17**) und 0.42 g (10 mmol) Cyanamid in 30 ml Dimethoxyethan wird mit 1.0 g K_2CO_3 60 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird filtriert, das Filtrat i.Vak. auf ca. 5 ml eingeeengt, vorsichtig bis zur Trübung mit eisgekühltem Diethylether versetzt und zur Kristallisation über Nacht in den Kühlschrank gestellt: 1.70 g (74%) farblose Kristalle vom Schmp. 242°C. - $C_{11}H_5N_4K$ (232.3) Ber. C 56.9 H 2.17 N 24.1 Gef. C 56.4 H 2.07 N 23.9. IR (KBr): 2200; 2180 und 2160 cm^{-1} (C≡N).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 45.3 (C-2'), 108.9 und 110.6 (2'-CN), 111.2 (N-CN), 118.9 und 119.9 (C-2'', -3'', -5'', -6''), 122.0 (C-4''), 127.6 (C-1''), 174.8 (C-1').

4-Amino-2-chlor-6-phenyl-pyrimidin-5-carbonitril (**33**)

In eine Lösung von 2.00 g (8.5 mmol) Kaliumsalz **31** in 20 ml Dimethoxyethan wird unter Rühren und Eiskühlung 1 h lang HCl-Gas eingeleitet. Der ausgefallene Niederschlag ist nach Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und $CHCl_3$ sowie Trocknen analysenrein: 1.50 g (77%) weißes Pulver, Schmp. 263°C. - $C_{11}H_7N_4Cl$ (230.7) Ber. C 57.3 H 3.06 N 24.3 Cl 15.4 Gef. C 57.0 H 3.13 N 24.1 Cl 15.6. MS: m/z = 230 (46%) [^{35}Cl , M^+], 195 (100%), [$M - Cl$] $^+$. IR (KBr): 3360 und 3320 (NH_2), 2215 cm^{-1} (C≡N).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 7.55-7.64 (m, 3H, 3', 4', 5'-H), 7.85-7.89 (m, 2H, 2', 6'-H), 8.15 und 8.69 (2 bs, 2H, NH_2).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 85.9 (C-5), 115.2 (CN), 128.51 und 128.54 (C-2', -3', -5', -6'), 131.4 (C-4'), 135.0 (C-1'), 161.5, 165.2 und 169.9 (C-2, -4, -6).

Natrium-3-N-cyanimino-1-N-(4-methylphenylsulfonyl)imino-1-methylthio-3-phenyl-2-propanid (**36**)

Zu einer Suspension von 0.96 g (20 mmol) 50 proz. NaH in 10 ml wasserfreiem Dimethoxyethan wird unter Rühren und Eiskühlung langsam eine Lösung von 1.44 g (10 mmol) Acetophenoncyananimin (**34**)¹⁰ in 10 ml Dimethoxyethan getropft. Nach Abklingen der H_2 -Entwicklung läßt man auf Raumtemp. erwärmen und versetzt tropfenweise mit einer Lösung von 2.70 g (10 mmol) *N*-(4-Methylphenylsulfonyl)-iminodithiokohlensäuredimethylester (**35**)¹¹ in 20 ml Dimethoxyethan. Nach 5 h wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 10 ml Methanol aufgenommen, mit eisgekühltem Ether bis zur Trübung versetzt und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt: 1.62 g (41%) hellgelbes Pulver vom Schmp. 274.5°C (Zers.).- $C_{18}H_{16}N_3NaO_2S_2$ (394.5) Ber. C 54.9 H 4.10 N 10.7 Gef. C 54.9 H 4.12 N 10.7. MS: m/z = 371 (1%) [(**36** - Na + H) $^+$], 91 (100%) [$C_7H_7^+$].- 1H -

NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.18 (s, 3H, SCH_3), 2.37 (s, 3H, $C_6H_4-CH_3$), 5.87 (s, 1H, 2-H), 7.23-7.26 (m, 2H, 2'-, 6'-H), 7.40-7.42 (m, 3H, 3'-, 4'-, 5'-H), 7.49 (AA'BB'-System, 4H, $J_{AB} = 8$ Hz, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-H).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 14.2 (SCH_3), 20.9 ($C_6H_4-CH_3$), 100.3 (C-2), 119.2 (CN), 126.1 (C-3', -5'), 126.8 (C-2', -6'), 128.13 (C-2'', -6''), 128.97 (C-3'', -5''), 129.24 (C-4'), 140.5 (C-4''), 141.11 und 141.21 (C-1', -1''), 171.3 und 173.8 (C-1, -3).

2-Amino-4-methylthio-6-phenylpyrimidiniumchlorid(37)

Methode A: In eine Lösung von 0.74 g (2 mmol) **36** in 20 ml Dimethoxyethan wird 10 min lang unter Eiskühlung und Rühren HCl-Gas eingeleitet. Nach weiteren 30 min bei Raumtemp. wird i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 40 ml Wasser suspendiert und filtriert. Nach mehrmaligem Waschen mit kaltem Wasser kristallisiert man aus Ethanol um: 0.40 g (79%) farblose Nadeln, Schmp. 188°C.

Methode B: 1.44 g (10 mmol) Acetophenoncyanimin (**34**), 0.96 g (20 mmol) 50 proz. NaH und 2.25 g (10 mmol) *N*-Benzoyliminodithiokohlensäuredimethylester (**38**)¹² werden analog **36** umgesetzt. Nach Ansäuern des Ansatzes mit verd. HCl extrahiert man mit CH_2Cl_2 , trocknet die org. Phase über $CaSO_4$, dampft i.Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Ether (1:10) um: 1.73 g (68%) farblose Nadeln vom Schmp. 188°C. Mit $NaHCO_3$ -Lösung läßt sich aus dem Salz die freie Base gewinnen; sie entspricht den Angaben in Lit.¹³.- $C_{11}H_{12}ClN_3S$ (253.7) Ber. C 52.1 H 4.77 N 16.6 S 12.6 Gef. C 52.1 H 4.77 N 16.6 S 12.6.- MS: $m/z = 218$ (16%) [Kation, M^+], 217 (100%).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.61 (s, 3H, SCH_3), 7.40 (s, 1H, 5-H), 7.54-7.66 (m, 3H, 2'-, 4'-, 6'-H), 8.13-8.16 (m, 2H, 3'-, 5'-H), 8.67 (bs, NH).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 12.8 (SCH_3), 104.0 (C-5), 127.6 (C-3', -5'), 129.2 (C-2', -6'), 129.7 (C-1'), 132.8 (C-4'), 156.0 (C-2), 152.2 und 179.2 (C-4, -6).

4-Benzamido-2-methylthio-6-phenylpyrimidin-5-carbonitril(40)

Zu einer Suspension von 0.50 g (10 mmol) 50 proz. NaH in 10 ml wasserfreiem Dimethoxyethan werden unter Inertbegasung, Rühren und Eiskühlung langsam 0.85 g (5 mmol) (α -Aminobenzyliden)propandinitril (**20**) in 10 ml Dimethoxyethan getropft. Nach 20 min wird die Eiskühlung entfernt und noch 3 h bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Dann versetzt man tropfenweise mit 1.13 g (5 mmol) *N*-Benzoylimino-dithiokohlensäuredimethylester (**38**) in 20 ml Dimethoxyethan. Nach 1 h wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, das Filtrat i.Vak. eingedampft, der Rückstand in 20 ml $CHCl_3$ gelöst und die Lösung mit 10 ml verd. HCl sowie zweimal mit je 10 ml Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen

der org. Phase über $CaSO_4$ wird bis auf 2 ml eingengt und mit 12 ml Ether/Hexan (1:2) versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank erhält man 1.10 g (66%) farblose Nadeln vom Schmp. 170°C (aus Ethanol).- $C_{19}H_{14}N_4OS$ (346.4) Ber. C 65.9 H 4.07 N 16.2 S 9.3 Gef. C 65.7 H 4.17 N 16.4 S 9.0 Molmasse 346 (MS).- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 2.62 (s, 3H, SCH_3), 7.50-7.70 (m, 6H, 3'-, 3''-, 4'-, 4''-, 5'-, 5''-H), 7.95-7.99 und 8.03-8.06 (m, 4H, 2'-, 2''-, 6'-, 6''-H), 10.74 (bs, NH).- ^{13}C -NMR ($[D_6]DMSO$): δ (ppm) = 13.9 (SCH_3), 94.9 (C-5), 115.4 (CN), 128.61 und 128.77 (C-3', -3'', -5', -5''), 128.67 und 129.17 (C-2', -2'', -6', -6''), 131.82 und 133.10 (C-4', -4''), 132.25 und 135.11 (C-1', -1''), 160.8 (C-2), 166.2 (C-6), 168.3 (C=O), 174.8 (C-4).

Literatur

- 1 K. Wallenfels, K. Friedrich, J. Rieser, W. Ertel, und K.H. Thieme, *Angew. Chem.* **88**, 311 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 261 (1976).
- 2 a) K. Peseke, *J. Prakt. Chem.* **323**, 499 (1981).
b) K. Peseke und J. Quincoces Suarez, *Z. Chem.* **23**, 404 (1983).
c) K. Peseke und J. Quincoces Suarez, *Rev. Cubana Quim.* **1985**, 28; *C.A.* **105**, 190803w (1986).
d) K. Peseke, R. Rodriguez Palacio, *Wiss. Z. Wilhelm-Pieck-Univ. Rostock, Naturwiss. Reihe* **31**, 35 (1982); *C.A.* **100**, 22526m (1984).
- 3 W.F. Richter, Dissertation, Universität Marburg 1987.
- 4 K. Hartke und L. Peshkar, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **301**, 601 (1968).
- 5 V.I. Minkin, L.P. Olekhnovich, Yu.A. Zhdanov, V.V. Kiselev, M.A. Voronov und Z.N. Budarina, *J. Org. Chem. USSR* **9**, 1347 (1973).
- 6 K. Hartke und B. Seib, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **303**, 40 (1970).
- 7 A. Dornow und E. Schleese, *Chem. Ber.* **91**, 1830 (1958).
- 8 a) Sammelreferat zur *Dimroth*-Umlagerung: M. Wahren, *Z. Chem.* **9**, 241 (1969).
b) D.J. Brown und J.S. Harper, *J. Chem. Soc.* **1965**, 5542.
- 9 a) D.J. Brown und B.T. England, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2507.
b) D.J. Brown und M.N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 903.
- 10 a) A. Shafiee, I. Lalezari und M. Yalpani, *J. Org. Chem.* **37**, 2052 (1972).
b) A. Aumüller und S. Hünig, *Angew. Chem.* **96**, 437 (1984); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **23**, 447 (1984).
- 11 R. Gompper und W. Hägele, *Chem. Ber.* **99**, 2885 (1966).
- 12 M. Augustin, M. Richter und S. Salas, *J. Prakt. Chem.* **322**, 55 (1980).
- 13 S.M.S. Chauhan und H. Junjappa, *Synthesis* **1974**, 880.
- 14 K. Takagi und T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 1382 (1963).
- 15 J.L. Soto, A. Lorente und J.L. Garcia Navio, *An. Quim. Ser. C* **77**, 255 (1981); *C.A.* **97**, 23736m (1982).

[Ph915a]