

Schmp. 237–238° erhalten; Misch-Schmp. mit  $\psi$ -Taraxastenon-I 190–195°. Im UR-Spektrum Carbonylbande bei 6.01  $\mu$  mit einer Schulter bei 6.11  $\mu$ ; im UV-Spektrum  $\lambda_{\max}$  239 m $\mu$  ( $\epsilon = 10300$ ; in Alkohol).

Eutektika: Taraxasterol (I) und  $\psi$ -Taraxasterol (II) wurden nach der Kontaktmethode<sup>13)</sup> untersucht:

Taraxasterol .....	Schmp. 226–227°
eutekt. Temperatur .....	Schmp. 205–206°
$\psi$ -Taraxasterol .....	Schmp. 218–219°

(Die Werte liegen ca. 3–4° höher als die in der Kapillare gefundenen.) Beim Taraxastenon- $\psi$ -Taraxastenon konnte das Auftreten einer Molekülverbindung eindeutig erkannt werden:

Taraxastenon .....	Schmp. 185–186°
Eutektikum I (Taraxastenon-Molekülverbindung) .....	Schmp. 179°
Molekülverbindung .....	Schmp. 182–183°
Eutektikum II ( $\psi$ -Taraxastenon-Molekülverbindung) .....	Schmp. 166–167°
$\psi$ -Taraxastenon .....	Schmp. 170–171°

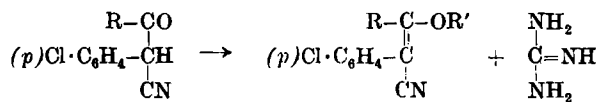
## 67. Willy Logemann, Luigi Almirante und Lorenzo Caprio: Studien in der heterocyclischen Reihe. I. Mittel.: Eine neue Synthese der 2,4-Diamino-6-alkyl-5-aryl-pyrimidine („Daraprim“<sup>14)</sup>)

[Aus dem Institut „Carlo Erba“ per ricerche terapeutiche, Laboratorio di Chimica, Milano]

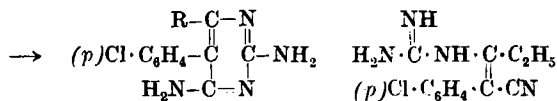
(Eingegangen am 25. Januar 1954)

Das von P. B. Russell und G. H. Hitchings<sup>1)</sup> vor kurzem für die Therapie der Malaria dargestellte 2,4-Diamino-6-äthyl-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin („Daraprim“<sup>14)</sup>) wird aus  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha'$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril und Guanidin über eine Amin-natrium-Verbindung des Nitrils synthetisiert. Des weiteren werden einige analoge Synthesen ähnlicher Produkte beschrieben.

Vor kurzem haben E. A. Falco, L. G. Goodwin, G. H. Hitchings, I. M. Rollo und P. B. Russell<sup>2)</sup> die bedeutsame Entdeckung gemacht, daß 2,4-Diamino-6-äthyl-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin (II) im Test mit *Plasmodium*



I: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



II: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

III: R = H

IV

*berghei* bei Mäusen eine bis zu 1000 mal größere Aktivität zeigt als das Chinin. Auf älteren Arbeiten von Claisen, Rupe und Greve fußend, haben die oben-

<sup>1)</sup> J. Amer. chem. Soc. **73**, 3763 [1951]; P. B. Russell u. N. Whittaker, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1310 [1952]; Amer. Pat. 2602794; C. A. **47**, 4921 [1953].

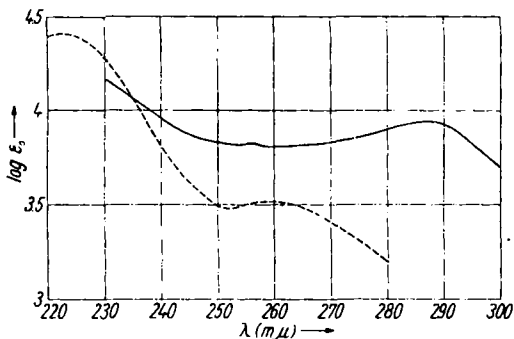
<sup>2)</sup> Brit. J. Pharmacol. **6**, 185 [1951].

genannten Autoren diese Verbindungsklasse erschlossen, indem sie Enoläther der Acylphenyl-acetonitrile mit Guanidin umgesetzt haben<sup>3)</sup>.

Nach der Originalliteratur können die Enoläther nur mit Diazomethan oder mit Orthoestern dargestellt werden. Um bei der Reaktion der Acyl-acetonitrile mit den Orthoestern ( $R.C.(OR')_3$ ) gute Ausbeuten an Pyrimidinen zu erhalten, ist es wichtig, daß das R des Orthoesters mit dem R des Acyl-acetonitrils übereinstimmt, andernfalls erhält man teilweise Pyrimidine, bei denen am C-Atom 6 die Alkylgruppe abgespalten ist<sup>4)</sup>.

Diese Reaktion soll über eine Enaminstufe verlaufen, ähnlich wie bei der Umsetzung von  $\beta$ -Ketosäure-ester mit Ammoniak, nachdem durch die Enolätherbildung am  $\beta$ -C-Atom der nucleophile Angriff ermöglicht ist. Die direkte Umsetzung der Acyl-acetonitrile mit Guanidin ohne die Zwischenstufe der Enoläther soll nicht gelingen, weil der Sauerstoff i. Ggw. von Basen anionisch wird, so daß das  $\beta$ -C-Atom für einen Angriff nicht mehr empfänglich ist.

Wir haben die direkte Kondensation zwischen  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha'$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril (I) und Guanidin in Gegenwart von Äthylat erneut untersucht.



UV-Absorption des Daraprim ——— und des Äthylat-Kondensationsproduktes - - - - -

Dabei erhielten wir entgegen den obigen theoretischen Ausführungen in glatter Reaktion eine Verbindung von der Bruttoformel des „Daraprim“; Schmelzpunkt und UV-Absorption waren jedoch anders. Wir glauben, daß ein Enamin der Formel IV entstanden ist, in dem die  $-CN-$  und die Guanidin-Gruppe in *trans*-Stellung zueinander stehen, so daß ein Ringschluß nicht erfolgen kann. Die Cyangrup-

pe ist auf alle Fälle noch vorhanden, da bei der Einwirkung von Säure glatt *p*-Chlor-phenyl-essigsäure gebildet wird.

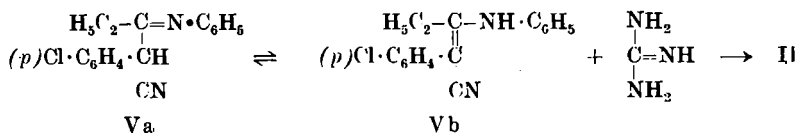
Da wir diese Verbindung bisher in keiner Weise in „Daraprim“ überführen konnten, haben wir zu seiner Darstellung einen Umweg eingeschlagen. Wir haben zunächst das  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha'$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril (I) mit Anilin oder Toluidin umgesetzt. Die entstandene Verbindung V, die sicherlich wie in ähnlichen bekannten Fällen tautomer als Enamin oder Ketimin reagieren kann, reagiert aber nicht mit reinem Guanidin; der Ringschluß tritt aber ohne weiteres in Gegenwart von Natriumäthylat ein. Bei der Variierung der Alkalimenge zeigte es sich, daß die besten Ausbeuten mit 1 Mol. Alkali erhalten wer-

<sup>3)</sup> In dem indischen Patent No. 47557 ist ein Verfahren beschrieben, in dem das erwähnte Acyl-aryl-acetonitril in den  $\beta$ -Ketosäureester verwandelt wird, den man dann mit Guanidin in 20-proz. Oleum zum Pyrimidinderivat kondensieren kann. Aber dieser Weg ist umständlich, da man anschließend die OH-Gruppe am C-Atom 4 über die Chlorverbindung in das Amin verwandeln muß, um Daraprim zu erhalten.

<sup>4)</sup> Wir konnten bei der Nacharbeitung diese Resultate bestätigen; mit Orthoameisensäureester haben wir nur das am C-Atom 6 entalkylierte Pyrimidin (III) isolieren können, ohne Daraprim im Reaktionsgemisch aufzufinden.

den. Die Vorgänge, die sich bei dieser Reaktion abspielen, sind noch nicht vollkommen geklärt. Zunächst entsteht eine Natriumverbindung, die auch durch Abdampfen des Alkohols isoliert werden kann, ohne daß dabei das Amin abgespalten wird. Der Rückstand ergibt dann mit Guanidin, auf ca. 130° erhitzt, das gewünschte 2,4-Diamino-6-äthyl-5-chlorphenyl-pyrimidin (II) unter Abspaltung desamins<sup>5)</sup>.

Beim Erhitzen in alkoholischer Lösung entsteht aus der Natriumverbindung kein Pyrimidin, so daß nicht zwischendurch etwa ein Enoläther entstanden sein könnte. Auch mit anderen Lösungsmitteln hatten wir bislang keinen Erfolg. Durch den Eintritt des Natriums wird anscheinend der Bindungszustand zwischen dem β-C-Atom und dem Stickstoff derart verändert, daß das Guanidin leicht das Amin ersetzen kann.



Harnstoff reagiert nicht in dieser Weise; vielmehr gelingt diese Reaktion nach unseren bisherigen Versuchen nur mit Guanidin. Damit ist ein einfacher Weg zur Herstellung von „Daraprim“ gegeben.

Auf diese Weise haben wir auch 2,4-Diamino-6-äthyl-5-phenyl-pyrimidin und das 2,4-Diamino-6-methyl-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin synthetisieren können.

Mit der Anilin-Verbindung des α-Formyl-α'-*p*-chlorphenyl-acetonitrils und Guanidin entsteht eine Substanz, die sich zwar nicht in der Bruttoformel aber durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt von 2,4-Diamino-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin unterscheidet, das nach der Orthoester-Methode dargestellt worden ist. Mit der Aufklärung dieser Substanz sind wir noch beschäftigt.

Wir danken Hrn. C. Cervini für die Mithilfe bei der Ausführung der Versuche.

### Beschreibung der Versuche

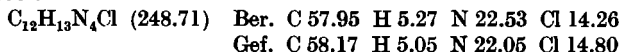
α-Propionyl-α-*p*-chlorphenyl-acetonitril (I): Die Herstellung dieser Verbindung (Amer. Pat.<sup>1)</sup>) haben wir, um bessere Ausbeuten zu erhalten, in folgender Weise modifiziert:

Zu frisch hergestelltem festem Natriumäthylat (aus 23 g Natrium und 500 ccm Alkohol) gibt man 151 g *p*-Chlorbenzylcyanid und 305 ccm Propionsäure-äthylester. Man verrührt gut, läßt über Nacht stehen und fraktioniert dann mit einer guten Kolonne (zuletzt bei schwachem Vak.). Die Badtemperatur soll 120°, die Destillationsdauer etwa 4 Stdn. betragen. Den Kolbenrückstand gießt man in Wasser und entzieht der wäbr. Schicht Verunreinigungen durch Ausäthern. Dann wird angesäuert und erneut mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wird mit Petroläther verrieben, wobei er fest wird, in Äther gelöst und mit Petroläther gefällt. Schmp. 52–54°. Ausb. 170 g (82% d. Th.).

α-*p*-Chlorphenyl-β-äthyl-β-guanidino-acrylnitril (IV): 20 g Nitril I werden mit 30 ccm Methanol versetzt, indem man vorher 2,3 g Natrium gelöst hat. Dann fügt man eine Methanol-Lösung von Guanidin hinzu (erhalten aus 9,5 g Guanidin-Hydrochlorid und 2,3 g Natrium in 20 ccm Methylalkohol). Man kocht 10 Stdn., destilliert den Alkohol ab und nimmt den Rückstand dann in 30-proz. Kalilauge unter Eiskühlung

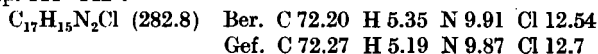
<sup>5)</sup> Diese Reaktionsfolge ist Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen.

auf. Man erhält ein weißes Produkt, das man filtriert und aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 105–106°.



Das Absorptionsspektrum zeigt nicht die charakteristischen Maxima des Pyrimidinringes (siehe d. Abbild.). Durch Verseifung mit Säure entsteht *p*-Chlorphenyl-essigsäure, woraus hervorgeht, daß die -CN-Gruppe bei der obigen Reaktion mit Guanidin unverändert geblieben ist.

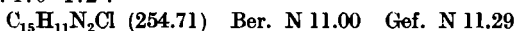
Umsetzung von I mit Anilin und Toluidin. a) mit Anilin: 207 g Nitril I und 95 ccm Anilin werden 2 Stdn. bei 100° erhitzt. Dann läßt man über Nacht stehen, gibt ca. 1000 ccm 50-proz. Essigsäure hinzu und erhitzt auf dem Wasserbade unter Zusatz von Methanol bis zur Lösung. Beim Abkühlen kristallisiert das Anilinderivat V aus. Aus der Mutterlange kann man noch weitere Mengen erhalten. Ausb. 254 g (90% d.Th.). Schmp. 141–142°.



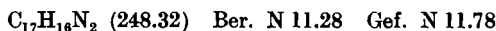
b) mit Toluidin: Man arbeitet analog wie bei a). Schmp. 121°–122°.



Umsetzung von Formyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril mit Anilin: Man arbeitet wie bei a). Schmp. 170–172°.



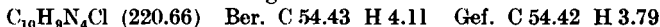
Umsetzung von Propionyl-phenyl-acetonitril mit Anilin: Analog wie bei a). Schmp. 115–116°.



Umsetzung von Acetyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril mit Anilin: Analog wie bei a). Schmp. 115°–116°.



2.4-Diamino-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin (III): 53.5 g  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha'$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril (I) läßt man analog der Vorschrift von P. B. Russell und N. Whittaker<sup>1</sup>) mit 107 ccm Orthoameisensäure-ester 3.5 Stdn. bei 140° kochen. Den überschüss. Orthoester dampft man bei 4 Torr ab. Es bleibt ein Rückstand von 71 g, zu dem man eine Lösung von Guanidin (aus 28 g Hydrochlorid hergestellt) in 300 ccm Äthanol hinzufügt. Dann kocht man 24 Stdn. und läßt darauf 48 Stdn. stehen. Anschließend werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert: 17.6 g vom Schmp. 194° bis 195°. Nach Verdampfen des Alkohols nimmt man den Rückstand mit kochendem Wasser auf und säuert mit Salzsäure bis  $p_{\text{H}}$  5 an. Mit Kohle entfernt man ein ungelöst gebliebenes Öl, filtriert und macht alkalisch. Es fallen 10.2 g des gleichen Produktes III aus. Schmp. 194–195°. Andere Verbindungen haben wir nicht isolieren können.



Dagegen konnte mit Orthoessigsäure-ester das „Daraprim“ in Übereinstimmung mit den Angaben der obigen Autoren ohne Schwierigkeiten isoliert werden.

2.4-Diamino-6-äthyl-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin („Daraprim“) (II): 70 g Anilin-Verbindung IV werden mit der stöchiometrischen Menge Natrium in Äthanol versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Dann versetzt man den Rückstand mit einer alkohol. Lösung von Guanidin (15% Überschuß) und dampft den Alkohol ab. Der Rückstand wird dann auf 130° 5 Stdn. bei 2 Torr erhitzt. Dabei destilliert das gebildete Anilin ab. Den Rückstand nimmt man mit wasserfreiem Äthanol auf und filtriert das gebildete Kristallinat ab. Schmp. 237–238°. Der Misch-Schmp. mit einem nach P. B. Russell und N. Whittaker hergestellten Produkte zeigt die Identität an. Auch die Absorptionsspektren sind identisch.

2.4-Diamino-6-äthyl-5-phenyl-pyrimidin: Diese Verbindung ist analog wie oben aus  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha$ -phenyl-acetonitril, Anilin und Guanidin hergestellt worden. Schmp. 237–240°, in Übereinstimmung mit der Literatur<sup>1</sup>).

2.4-Diamino-6-methyl-5-chlorphenyl-pyrimidin: Diese Verbindung ist analog wie oben aus  $\alpha$ -Acetyl- $\alpha$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril, Anilin und Guanidin synthetisiert worden; die physikalischen Eigenschaften stimmen auch hier mit der Literatur<sup>1)</sup> überein.

Die Umsetzung der entsprechenden Formylverbindung dagegen hat zu einer Verbindung mit einem Schmp. von 212° geführt, die mit 2.4-Diamino-5-chlorphenyl-pyrimidin (Schmp. 194–195°) nach der Orthoestermethode hergestellt, eine Schmelzpunkts-erniedrigung gegeben hat, so daß diese Verbindungen nicht identisch sein können, obgleich sie die gleiche Bruttoformel besitzen.

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>Cl (220.66) Ber. C 54.43 H 4.12 N 25.39 Gef. C 53.77 H 4.28 N 25.46

## 68. Karl Zeile und Alex Heusner: Darstellung von *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon und *d.l.cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon

[Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh.]

(Eingegangen am 25. Januar 1954)

Durch Methylierung von 2.5-Dimethoxy-3.4-dioxy-tetrahydrofuran wurden 2.3.4.5-Tetramethoxy-tetrahydrofuran und 2.3.5-Trimethoxy-4-oxy-tetrahydrofuran, die inneren Acetale des Mesoweinsäuredialdehyd-dimethyläthers und -monomethyläthers, erhalten. Kondensation dieser Aldehyde mit Methylamin und Acetondicarbonsäure nach dem Verfahren von Robinson-Schöpf führte zu den bisher noch nicht bekannten Tropanderivaten *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon und *d.l.cis*-6-Oxy-7-methoxy-tropinon.

Zum Aufbau des Tropangerüsts nach dem Reaktionsschema von Robinson aus einem C<sub>4</sub>-Dialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure sind bisher außer Succin-dialdehyd noch Äpfelsäure-dialdehyd<sup>1, 2)</sup> und Mesoweinsäure-dialdehyd<sup>3, 1)</sup> verwandt worden; die Reaktionsprodukte, Mono- und Dioxy-tropinon, waren die den Naturstoffen 6-Oxy-tropin und Teloidin entsprechenden 3-Oxoverbindungen. Die Verwendung andersartig substituierter Derivate des Succin-dialdehyds für eine derartige Synthese steht u.W. noch aus.

Nun haben A. Stoll und Mitarbeiter<sup>4)</sup> soeben die Synthese einiger Alkyläther des Äpfelsäure-dialdehyds mitgeteilt, wobei die Schweizer Autoren beabsichtigen, mit Hilfe dieser Dialdehyde die entsprechend alkoxylierten Tropinone darzustellen. Diese Mitteilung veranlaßt uns, über die schon vor einiger Zeit durchgeführte Gewinnung der Methyläther des Mesoweinsäure-dialdehyds, und zwar über seinen Dimethyläther (*erythro*-Dimethoxy-succin-dialdehyd) und seinen Monomethyläther (*d.l.erythro*-Oxy-methoxy-succin-dialdehyd) zu berichten. Unter Verwendung dieser neuen Dialdehyde konnten wir die bisher noch nicht beschriebenen Tropanderivate *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon (Te-

<sup>1)</sup> J. C. Sheehan u. B. M. Bloom, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

<sup>2)</sup> A. Stoll, B. Becker u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **35**, 1263 [1952].

<sup>3)</sup> C. Schöpf u. W. Arnold, Liebigs Ann. Chem. **558**, 109 [1947].

<sup>4)</sup> A. Stoll, A. Lindenmann u. E. Jucker, Helv. chim. Acta **36**, 1500 [1953].