

### 189. Willy Logemann, Luigi Almirante und Lorenzo Caprio: Studien in der heterocyclischen Reihe, II. Mittel.\*): Die Synthese von 1.3.5-Triazinen und 5-Oxy-isoxazol-Derivaten

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

(Eingegangen am 14. Juni 1954)

Bei der Umsetzung von Acyl-aryl-acetonitrilen mit Guanidin bildeten sich nicht die erwarteten Pyrimidinderivate, sondern 1.3.5-Triazine. Auch wenn man die Anilinverbindung des  $\alpha$ -Formyl- $\alpha$ -*p*-chlorphenyl-acetonitrils mit Guanidin reagieren ließ, erhielt man ein Triazin; aus den Anilinderivaten der homologen Acyl-Verbindungen bildeten sich die entsprechenden Pyrimidine. Andere Reaktionsprodukte der Ketogruppe der Acyl-aryl-acetonitrile, wie das Oxim, das Semicarbazon und das Phenylhydrazon konnten nicht isoliert werden, weil sofort ein Ringschluß mit der Nitrilgruppe eintrat, wie durch die Aufnahme der UR-Spektren nachgewiesen wurde.

Die Umsetzung der Nitrile mit Hydroxylamin führte zu den Amino- bzw. Imino-isoxazolen, die durch Säuren zu 5-Oxy-isoxazolen verseift wurden.

Bei der Kondensation von  $\alpha$ -Propionyl- $\alpha$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril mit Guanidin i. Ggw. von Natriumäthylat erhielten wir eine Verbindung vom Schmp. 105–106°, die eine charakteristische Absorptionskurve zeigte, die aber nicht mit 2.4-Diamino-6-äthyl-5-*p*-chlorphenyl-pyrimidin („Daraprim“) identisch war\*). P. B. Russel und J. Walker<sup>1)</sup> machten uns darauf aufmerksam, daß diese Verbindung wahrscheinlich ein Triazinderivat ist, ähnlich wie die Autoren es bei der Kondensation des Cyan-desoxybenzoin und ebenso des  $\alpha$ -Formyl- $\alpha$ -phenyl-acetonitrils mit Guanidin erhalten haben<sup>2)</sup>. Hiernach würde sich zunächst ein Acylguanidin bilden, das sich dann mit dem entstandenen unsubstituierten Phenyl-acetonitril zu einem Triazin kondensiert. Wir haben auch in unserem Falle das Monopropionylguanidin hergestellt und mit *p*-Chlorphenyl-acetonitril erhitzt. Dabei isolierten wir zwei Substanzen, die sich durch Kristallisation trennen ließen.

Das schwer lösliche Produkt konnten wir durch Analyse und Absorptionsspektrum als 2.4-Diamino-6-äthyl-1.3.5-triazin identifizieren, das C. Haaf<sup>3)</sup> durch Erhitzen von propionsaurem Guanidin herstellte. Vielleicht enthielt auch unser Propionylguanidin diese Substanz, denn es ließ sich schwer reinigen.

Dem leichter löslichen Produkt, das sich in den Mutterlaugen anreicherte und hinsichtlich des Schmelzpunktes, Mischschmelzpunktes und Absorptionsspektrums (Tafel 1) mit der in der I. Mittel. beschriebenen Verbindung iden-

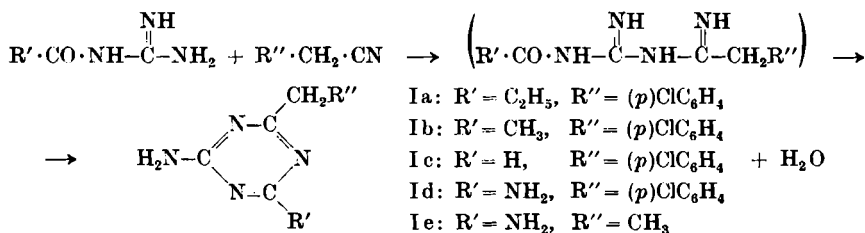
\* ) I. Mittel.: W. Logemann, L. Almirante u. L. Caprio, Chem. Ber. 87, 435 [1954].

<sup>1)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle den Herren Dr. P. B. Russell und Dr. J. Walker für die briefl. Diskussion dieser Frage vielmals danken.

<sup>2)</sup> a) B. H. Chase, J. P. Thurston u. J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1951, 3439. b) P. B. Russell, G. H. Hitchings, B. H. Chase u. J. Walker, J. Amer. chem. Soc. 74, 5403 [1952].

<sup>3)</sup> J. prakt. Chem. [2] 43, 78 [1891].

tisch war, kommt auf Grund dieser Bildungsweise nicht die dort für möglich gehaltene Konstitution IV zu; es ist vielmehr das 2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-6-äthyl-1.3.5-triazin.



Unsere, in der I. Mittel.\*) beschriebene Methode zur Darstellung von 2.4-Diamino-6-alkyl-5-aryl-pyrimidinen aus Amin-natrium-Verbindungen von  $\alpha$ -Acyl- $\alpha$ -aryl-acetonitrilen mit Guanidin verläuft glatt, wenn der Acylrest eine Acetylgruppe oder ein höheres Homologes, jedoch nicht, wenn er ein Formylrest ist. In dem letzten Falle bildete sich, vom  $\alpha$ -Formyl- $\alpha$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril ausgehend, eine Verbindung vom Schmp. 205°. Das Absorptionsspektrum zeigte, wie wir jetzt fanden, die charakteristischen Absorptionen der Triazine (Tafel I).

Tafel I. Übersicht über die dargestellten Triazine

-1.3.5-triazin	Schmp.	Min.	log $\epsilon_0$	Max.	log $\epsilon_0$
2-Amino-4- <i>p</i> -chlorbenzyl-6-äthyl- (Ia) *)	104–105°	253	3.5	260	3.52
2-Amino-4- <i>p</i> -chlorbenzyl-6-methyl- (Ib) **)	165–166°	250	3.53	260	3.52
2-Amino-4- <i>p</i> -chlorbenzyl- (Ic)	205–206°	251	3.46	261.5	3.5
2.4-Diamino-6- <i>p</i> -chlorbenzyl- (Id) ***)	250–252°	247	3.55	257	3.6
2.4-Diamino-6-äthyl- (Ie)	288–290°	239	1.99	255.5	3.46

\*) Die Absorptionskurve wurde in der I. Mittel. veröffentlicht.

\*\*) Der Kurvenverlauf ist ähnlich, nur fehlte in diesem Falle ein ausgesprochenes Maximum und Minimum.

\*\*\*) Vergl. I. c. 2b).

Diese Substanz ergab keine Schmelzpunkterniedrigung mit 2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-1.3.5-triazin (Ic), das nach den Methoden der englischen und amerikanischen Autoren<sup>2)</sup> dargestellt worden war. Das Triazinderivat ist das einzige Produkt, das wir isolieren konnten; es entstand allerdings nicht in guter Ausbeute.

Es war nun von Interesse zu prüfen, ob auch in dem Falle, wo der Acylrest Acetyl bzw. Propionyl darstellt, sich das entsprechende Triazinderivat evtl. als Nebenprodukt bildet. Wir haben einige Mutterlaugen von der Herstellung des Daraprimis daraufhin untersucht, und wir fanden in einem Falle in sehr geringer Menge an Stelle des erwarteten 2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-6-äthyl-1.3.5-triazins das 2.4-Diamino-6-*p*-chlorbenzyl-1.3.5-triazin (Id).

Die Möglichkeit, daß diese Verbindung etwa aus Dicyandiamid (entstanden aus Guanidin) und *p*-Chlorphenyl-acetonitril (das aus der Anilin-natrium-Verbindung des Propionyl-*p*-chlorphenyl-acetonitrils sich gebildet haben müßte), hervorgegangen ist, ist unwahrscheinlich, da wir bei der Reaktion zwischen Dicyandiamid und dem obigen Anilinderivat nur das Ausgangsmaterial zurückgewinnen konnten.

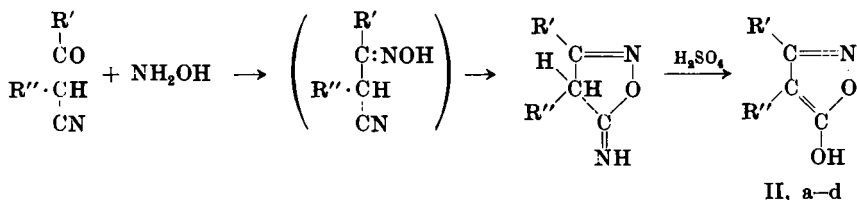
Wir haben weiter versucht, die in der I. Mitteil.\*) bei der Synthese des Daraprimis benutzten Amine durch andere Verbindungen zu ersetzen, die mit Ketogruppen reagieren können. So haben wir u. a. das Propionyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril mit Phenylhydrazin, mit Semicarbazid und mit Hydroxylamin umgesetzt. Es gelang uns aber nicht, die entsprechenden Phenylhydrazone, Semicarbazone und Oxime zu isolieren. Die Verbindungen reagieren sofort mit der Nitril-Gruppe unter Ringschluß wie es im Falle der Oxime in der Literatur bekannt ist<sup>4)</sup>. Dies konnte durch die Aufnahme der UR-Spektren<sup>5)</sup> bestätigt werden. In keinem Falle war die Absorptionsbande der Nitrilgruppe zu erkennen, im Gegensatz zu der Ausgangssubstanz und den Enamin-Verbindungen, wo sie deutlich sichtbar ist.

Tafel 2. Lage der durch die Nitrilgruppe bedingten UR-Absorptionsbande<sup>\*)</sup>

	Frequenz (cm <sup>-1</sup> )
-CN <sup>6)</sup> .....	2250
-C=C-CN <sup>6)</sup> .....	2225
α-Propionyl- <i>p</i> -chlorphenyl-acetonitril ...	2225
Anilin-Derivat .....	2200
Reaktionsprodukt mit Hydroxylamin ....	nicht vorhanden
Reaktionsprodukt mit Phenylhydrazin ...	nicht vorhanden
Reaktionsprodukt mit Semicarbazid .....	nicht vorhanden

\*) Die Substanzen wurden in Nujol als Dispersionsmittel suspendiert und mittels eines Beckman-Infrarot-Spektrophotometers mit NaCl-Optik ausgewertet.

Die Reaktion zwischen den Acyl-aryl-acetonitrilen und Hydroxylamin haben wir noch weiter verfolgt. Wir haben die zunächst entstehenden Amino- bzw. Imino-isoxazole mit Säuren zu den entsprechenden 5-Oxy-isoxazolen verseift.



So gelangten wir zu folgenden Verbindungen:

- IIa: 5-Oxy-3-äthyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol    R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'' = *p*-Cl·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 IIb: 5-Oxy-3-äthyl-4-phenyl-isoxazol            R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 IIc: 5-Oxy-3-methyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol    R' = CH<sub>3</sub>, R'' = *p*-Cl·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 IId: 5-Oxy-3-methyl-4-phenyl-isoxazol            R' = CH<sub>3</sub>, R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

<sup>4)</sup> P. S. Burns, J. prakt. Chem. [2] 47, 121 [1893]; E. v. Meyer, J. prakt. Chem. [2] 52, 95 [1895]; A. Quilico u. R. Fusco, Rend. Ist. lombardo Sci. Lettere 69, 439 [1937].

<sup>5)</sup> Wir danken den Herren Dr. V. Zamboni u. Ing. E. Mantica für die Aufnahme der UR-Spektren; eine ausführliche Interpretierung werden die genannten Autoren in Kürze veröffentlichen.

<sup>6)</sup> Frequenz einer unkonjugierten Nitrilgruppe (2250), einer konjugierten Nitrilgruppe (2225) nach R. E. Kitson u. N. E. Griffith, Analyt. Chemistry 24, 334 [1952].

Tafel 3. Minima und Maxima der UV-Absorptionsspektren der Verbindungen IIc und II d

	Schmp.	Min.	log $\epsilon_0$	Max.	log $\epsilon_0$
IIc .....	146–148°	228	3.6	280	4.18
II d .....	139–140°	226	3.75	274	4.13

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

### Beschreibung der Versuche

2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-6-äthyl-1.3.5-triazin (Ia): 15 g *p*-Chlorphenyl-acetonitril und 11.5 g Propionyl-guanidin wurden 1 Stde. auf 180° erhitzt. Dann wurde das auf Zimmertemperatur gebrachte Reaktionsprodukt mit 20-proz. Natronlauge behandelt, darauf mit Eis-Kochsalz-Mischung stark abgekühlt und filtriert. Den Rückstand löste man in verd. Essigsäure und fällte nach dem Filtrieren das 2.4-Diamino-6-äthyl-1.3.5-triazin mit verd. Natronlauge aus; Schmp. 288–290° (aus Methanol umkrist.).

$C_9H_9N_5$  (139.2) Ber. C 43.15 H 6.52 Gef. C 43.20 H 6.69

Die methanolische Mutterlauge wurde zur Trockne verdampft und der Rückstand aus verd. Methanol umkristallisiert. Man erhält so das 2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-6-äthyl-1.3.5-triazin; Schmp. 104–105°.

Die Substanz gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit dem in der I. Mitteil.<sup>7)</sup> beschriebenen Produkt.

$C_{12}H_{13}N_4Cl$  (248.7) Ber. C 57.95 H 5.27 Gef. C 57.59 H 5.28

2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-6-methyl-1.3.5-triazin (Ib): 15.1 g *p*-Chlorphenyl-acetonitril und 10.1 g Acetyl-guanidin wurden 1½ Stdn. auf 180–185° erhitzt. Man extrahierte den Rückstand mit Äther, und behandelte ihn dann wie voranstehend. Der Niederschlag wurde aus Butanol umkristallisiert. Schmp. 165–166°. In diesem Falle isolierten wir nur ein Produkt.

$C_{11}H_{11}N_4Cl$  (234.7) Ber. C 56.30 H 4.72 N 23.87 Gef. C 56.20 H 4.54 N 23.75

2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-1.3.5-triazin (Ic): Zu 6.8 g Natriumäthylat, hergestellt durch Auflösen von Natrium in Alkohol, gab man 25.47 g Anilinverbindung des  $\alpha$ -Formyl-*p*-chlorphenyl-acetonitrils und 6.5 g Guanidin und erhitzte 5 Stdn. auf 130° bei ca. 2 Torr. Es destillierte Anilin ab. Der Rückstand wurde mit Alkohol in der Kälte behandelt und dann aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 205–208°<sup>8)</sup>.

$C_{10}H_9N_4Cl$  (220.7) Ber. C 54.43 H 4.12 N 25.39 Gef. C 53.77 H 4.28 N 25.46

Dieses Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit 2-Amino-4-*p*-chlorbenzyl-1.3.5-triazin, das nach der Methode von Russel und Mitarbb.<sup>2)</sup> hergestellt worden war.

5-Amino-3-äthyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol: 85 g Propionyl- $\alpha$ -*p*-chlorphenyl-acetonitril wurden in 170 ccm Pyridin gelöst und mit 35 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Man ließ eine Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erhitzte dann 15 Min. auf dem Wasserbade. Dann goß man in Eiswasser und kristallisierte den ausgefallenen Niederschlag aus Benzol um; Schmp. 130–131°.

$C_{11}H_{11}ON_2Cl$  (222.7) Ber. C 59.34 H 4.97 N 12.58 Gef. C 59.40 H 5.03 N 12.16

5-Amino-3-methyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol: Diese Verbindung wurde analog hergestellt; Schmp. 116–117° (aus verd. Alkohol umkrist.).

$C_{10}H_9ON_2Cl$  (208.64) Ber. N 13.43 Gef. N 13.06

<sup>7)</sup> W. Logemann, L. Almirante u. L. Caprio, Chem. Ber. 87, 438 [1954].

<sup>8)</sup> In der I. Mitteil. wurde der Schmp. zu hoch angegeben.

5-Oxy-3-äthyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol (IIa): 20 g 5-Amino-3-äthyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol wurden in einer Mischung von 200 ccm 20-proz. Schwefelsäure und 200 ccm 95-proz. Äthanol gelöst und 10 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Beim Abkühlen erhielt man 16 g eines weißen Produktes, das, aus verd. Alkohol umkristallisiert, bei 161–163° schmolz.

$C_{11}H_{10}O_2NCl$  (223.7) Ber. C 59.08 H 4.50 N 6.26 Gef. C 58.90 H 4.21 N 6.42

In Übereinstimmung mit der Literatur gab auch dieses Isoxazol einen weißen Niederschlag mit Silbernitrat, eine grüne Farbreaktion mit Eisenchlorid und ließ sich mit Natronlauge titrieren.

Nach derselben Methode wurden auch die folgenden Isoxazole hergestellt.

5-Oxy-3-äthyl-4-phenyl-isoxazol (IIb): Schmp. 90–94° (umkrist. aus verd. Alkohol).

$C_{11}H_{11}O_2N$  (189.2) Ber. C 69.82 H 5.85 N 7.40 Gef. C 69.84 H 5.60 N 7.40

5-Oxy-3-methyl-4-*p*-chlorphenyl-isoxazol (IIc): Schmp. 146–148° (umkrist. aus Essigester).

$C_{10}H_8O_2NCl$  (209.6) Ber. C 57.3 H 3.84 N 6.68 Gef. C 57.33 H 3.25 N 6.64

5-Oxy-3-methyl-4-phenyl-isoxazol: Schmp. 139–140° (umkrist. aus Essigester).

$C_{10}H_9O_2N$  (175.2) Ber. C 68.59 H 5.18 N 8.0. Gef. C 69.10 H 5.38 N 8.36

Einwirkung von Phenylhydrazin auf  $\alpha$ -Propionyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril: Eine Lösung von 10 g Phenylhydrazin-hydrochlorid und 15 g Natriumacetat in 100 ccm Wasser wurde mit einer alkohol. Lösung von 10 g  $\alpha$ -Propionyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril einige Min. auf dem Wasserbade erwärmt und über Nacht stehengelassen. Schmp. 100–101° (aus verd. Alkohol umkrist.).

$C_{17}H_{16}N_3Cl$  (297.8) Ber. N 14.11 Gef. N 14.15

Einwirkung von Semicarbazid auf  $\alpha$ -Propionyl-*p*-chlorphenyl-acetonitril: Man arbeitete entsprechend wie voranstehend mit Semicarbazid-hydrochlorid. Schmp. 168–169° (aus Äthanol umkrist.).

$C_{12}H_{13}N_4OCl$  (264.7) Ber. N 21.17 Gef. N 21.6

## 190. Wilhelm Mathes und Walter Sauermilch: Über die katalytische Oxydation von Methylchinolinen zu Chinolinaldehyden in der Gasphase

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Dr. F. Raschig G.m.b.H.,  
Ludwigshafen a. Rhein]  
(Eingegangen am 16. Juni 1954)

Es wird ein technisch anwendbares Verfahren zur Darstellung von Chinolinaldehyden durch katalytische Oxydation der entsprechenden Methylchinoline beschrieben.

Da wir in der Pyridinreihe bereits das Verfahren der katalytischen Oxydation in der Gasphase mit Erfolg auf Methylpyridine angewendet und dadurch einen technischen Weg zu den entsprechenden Aldehyden erschlossen hatten<sup>1)</sup>, lag es nahe, die hierbei gewonnenen Erfahrungen auch auf die Chinolinreihe zu übertragen. Zunächst haben wir die am heterocyclischen Ring substituierten Methylchinoline, z. B. 2-Methyl- und 4-Methyl-chinolin, der Oxydation unterworfen. Bei einem Umsatz von 40–60% wurden hierbei die entsprechenden Chinolinaldehyde mit einer Ausbeute von 40–50% (bezogen auf umgesetztes

<sup>1)</sup> Chem. Ber. 84, 452 [1951].