

RICHARD R. SCHMIDT

Neue Synthese von Pyrimidinderivaten

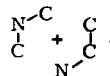
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 24. Juli 1964)

Durch Umsetzung von aromatischen *N*-Acyl-imidchloriden (IIa–c) mit Malonitril in Gegenwart von Natriummethylat und Cyclisierung der erhaltenen *N*-acylierten Enamine (Va–c) werden 6-Hydroxy-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine (VIIa–c) zugänglich gemacht. POCl₃/Diäthylanilin führt sie in die entsprechenden 6-Chlor-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine (VIIIa–c) über; deren Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Agentien wird untersucht.

Durch Umsetzung von Diacylamiden¹⁾ I mit Phosphorpentachlorid nach A. W. TITHERLEY und E. WORRALL²⁾ sind die thermisch relativ instabilen (leichter Zerfall in Acylchlorid III und Nitril IV²⁾) *N*-Acyl-imidchloride IIa–c,e zugänglich. Sie konnten mit CH-aciden Verbindungen (Malonitril, Cyanessigeste) in methanolischer Methylatlösung bei 0° in die Äthylenderivate Va–e übergeführt werden. Nach den IR- (starke NH-Absorption) und NMR-Spektren (nur NH-Signal) zu urteilen, liegen diese Verbindungen nicht in der *N*-acylierten Azomethinform VI, sondern in der *N*-acylierten Enaminform V vor. Ein tautomeres Gleichgewicht zwischen beiden Formen, wie es M. SATO³⁾ für *N*-carboxylierte Azomethine festgestellt hat, scheint nicht zu bestehen. Die starke Aktivierung des zum acylierten Stickstoff β-ständigen Wasserstoffatoms dürfte für dieses Verhalten bestimmend sein.

In Gegenwart von Spuren Mineralsäure schlossen die Verbindungen Va–c schon bei Raumtemperatur, schneller in siedendem Äthanol den Ring zu 6-Hydroxy-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidinen VII a–c, deren Konstitution durch Vergleich der IR-Spektren mit dem des 4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidins⁴⁾ gestützt wird. Eine Cyclisierung von V d und e war auch bei längerer Einwirkung äthanol. Salzsäure nicht zu erzielen. Ungewöhnlich an dieser neuen Synthese von Pyrimidinderivaten ist das Verknüpfungsschema des heterocyclischen Sechsrings aus⁵⁾



Die Darstellung von 2.4-disubstituierten 6-Amino-5-cyan-pyrimidinen aus Malonitril und Amidinen nach A. R. TODD⁶⁾ führt nach einem zweifellos anderen Syntheseprinzip zu analogen Verbindungen.

1) R. R. SCHMIDT, Chem. Ber. 98, 334 [1965], vorstehend.

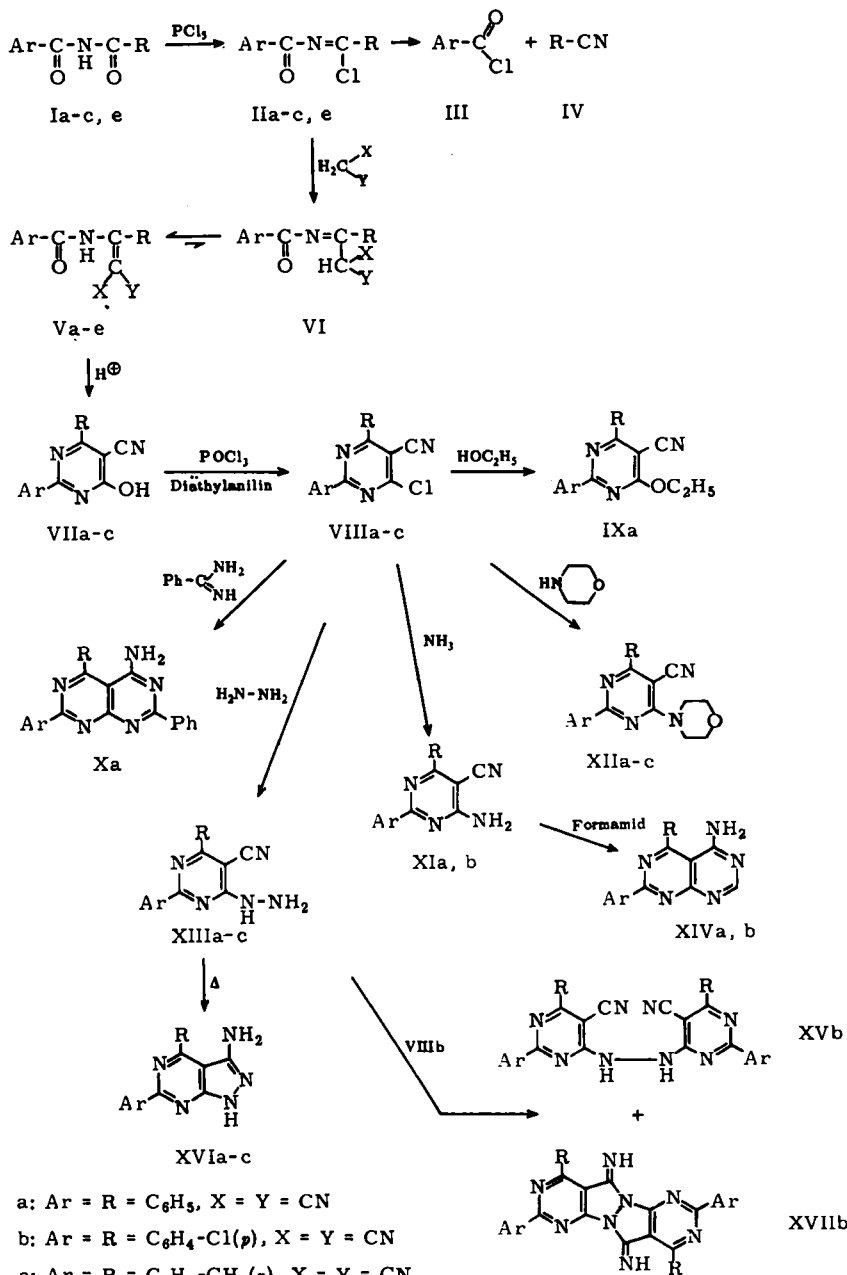
2) J. chem. Soc. [London] 97, 839 [1910].

3) J. org. Chemistry 26, 770 [1961].

4) H. BREDERECK und G. SIMCHEN, unveröffentlichte Versuche.

5) G. W. KENNER und Sir A. TODD in R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 6, S. 236 f., Verlag John Wiley & Sons, New York 1957.

6) J. chem. Soc. [London] 1943, 388.



a: Ar = R = C₆H₅, X = Y = CN

b: Ar = R = C₆H₄-Cl(p), X = Y = CN

c: Ar = R = C₆H₄-CH₃(p), X = Y = CN

d: Ar = R = C₆H₅, X = CN, Y = CO₂CH₃

e: Ar = C₆H₅, R = H, X = Y = CN

Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid und Diäthylanilin konnten die Verbindungen VII a–c in die reaktiven 6-Chlor-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine VIII a–c übergeführt werden⁷⁾. Sie reagierten außerordentlich leicht mit nucleophilen Partnern. In siedendem Äthanol wurde das Halogen gegen die Äthoxygruppe ausgetauscht (IX a). Mit Morpholin erfolgte eine Umwandlung in 6-Morpholino-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine (XII a–c), mit Ammoniak in 6-Amino-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine XI a, b. XI a wurde schon von A. R. TODD⁶⁾ auf anderem Wege synthetisiert. Die Identität beider Produkte ist ein weiterer Beweis für die neue Synthese von Pyrimidin-derivaten. Mit Formamid konnte, wie G. DE STEVENS, A. HALMANDARIS, P. WENK, R. A. MULL und E. SCHLITTLER⁸⁾ für α -Aminomethylen-nitrile generell gezeigt haben, an die 6-Amino-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine XI a, b ein amino-substituierter Pyrimidinring anelliert werden. Man erhielt 5-Amino-2.4-diaryl-pyrimido[4.5-*d*]pyrimidine XIV a, b. Erwartungsgemäß zeigt das IR-Spektrum dieser Verbindungen keine Nitrilabsorptionsbande mehr. Ein weiterer Pyrimidinring konnte auch direkt durch Umsetzung der Chlorverbindung VIII a mit Benzamidin anelliert werden (X a).

Durch Umsetzung der Chlorverbindungen VIII a–c mit Hydrazinhydrat in siedendem Äthanol entstanden die entsprechenden 6-Hydrazino-2.4-diaryl-5-cyan-pyrimidine XIII a–c. Sie wurden durch Sublimation bei hohen Temperaturen in die 3-Amino-4.6-diaryl-1*H*-pyrazolo[3.4-*d*]pyrimidine XVI a–c übergeführt (im IR-Spektrum keine Nitrilbande). Einen analogen Pyrazolringschluß aus α -Hydrazinomethylen-nitrilen bzw. dem tautomeren β -Hydrazono-nitril hat schon M. L. BOUVEAULT⁹⁾ beschrieben. Die Umsetzung der Hydrazinverbindung XIII b mit der Chlorverbindung VIII b bei 260° führte unter HCl-Entwicklung zu den beiden isomeren Verbindungen XV b und XVII b. Ihre Struktur ist durch Analyse und IR-Spektrum gesichert (XV b zeigt im IR-Spektrum eine starke Nitrilabsorptionsbande bei 2220/cm, Verbindung XVII b zeigt keine solche Bande). Die Umwandlung von XV b in XVII b durch Erhitzen über den Schmelzpunkt gelang nur recht unvollständig.

Herrn Professor Dr. H. BREDERECK möchte ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit recht herzlich danken.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1) *p,p'*-Dimethyl-dibenzamid (Ic) wurde analog dem in vorstehender Mitteilung¹⁾ angegebenen Verfahren hergestellt. Der Zwischenkomplex wurde nicht näher charakterisiert. Aus Äthanol Schmp. 154–155°.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.3) Ber. C 75.86 H 5.97 N 5.53 Gef. C 76.06 H 5.91 N 5.49

2) Die Verbindungen Ia–c, e wurden nach dem von A. W. TITHERLEY und E. WORRALL²⁾ angegebenen Verfahren in die *N*-Acyl-imidchloride IIa–c, e übergeführt, die nicht näher charakterisiert, sondern sofort weiter umgesetzt wurden.

3) β -Benzamino- α -cyan-zimtsäurenitril (Va): 0.46 g (0.02 Mol) Natrium wurden in 60 ccm absol. Methanol eingetragen, die Methyllösung auf 0° abgekühlt, mit 1.32 g (0.02 Mol) Malo-

⁷⁾ Z. BUDESINSKY und J. KOPECKY, Chem. Listy 48, 1364 [1954], Collect. czechoslov. chem. Commun. 20, 52 [1955].

⁸⁾ Arch. Biochem. Biophysics 83, 141 [1959].

⁹⁾ Bull. Soc. chim. France 4, 467 [1890].

nitril und 4.87 g (0.02 Mol) *N-Benzoyl-benzimidchlorid* (IIa) versetzt. Nach 2 Stdn. wurde mit Eiswasser versetzt, das Reaktionsprodukt abfiltriert und vorsichtig aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (83%). Schmp. 165–167°.

$C_{17}H_{11}N_3O$ (273.3) Ber. C 74.71 H 4.06 N 15.37 Gef. C 74.65 H 4.20 N 15.18

4) β -Benzamino- α -cyan-zimtsäure-methylester (*Vd*): Wie unter 3) beschrieben, erbrachte ein 0.02 molarer Ansatz mit 1.98 g (0.02 Mol) *Cyanessigsäure-methylester* 4.0 g (65%) *Vd* vom Schmp. 145° (aus Methanol).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$ (306.3) Ber. C 70.59 H 4.57 N 9.14 Gef. C 70.65 H 5.01 N 8.77

5) β -Benzamino- α -cyan-acrylnitril (*Ve*): Das Verfahren wie unter 3) (0.02 molarer Ansatz) lieferte aus Äthanol 1.9 g (48%) *Ve* vom Schmp. 206°.

$C_{11}H_7N_3O$ (197.2) Ber. C 66.99 H 3.57 N 21.30 Gef. C 66.73 H 3.68 N 21.28

6) *Vb* und *Vc* wurden wie unter 3) hergestellt und ohne weitere Charakterisierung in die Pyrimidinderivate VIIb und VIIc umgewandelt.

7) 6-Hydroxy-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (*VIIa*): *VIa* ging durch Erhitzen über den Schmelzpunkt, besser durch Kochen in einen Tropfen Salzsäure enthaltendem Äthanol, quantitativ in *VIIa* über. Schmp. 350–356°.

$C_{17}H_{11}N_3O$ (273.3) Ber. C 74.71 H 4.06 N 15.37 Gef. C 74.56 H 4.34 N 15.20

8) 6-Hydroxy-2.4-bis-[*p*-chlor-phenyl]-5-cyan-pyrimidin (*VIIb*): Wie unter 7) beschrieben, lieferte ein 0.01 molarer Ansatz 3.2 g *VIIb* (94%, bez. auf eingesetztes IIb). Schmp. 365–370° (aus Dimethylformamid).

$C_{17}H_9Cl_2N_3O$ (342.2) Ber. C 59.66 H 2.65 Cl 20.74 N 12.28
Gef. C 59.39 H 2.60 Cl 21.04 N 12.51

9) 6-Hydroxy-2.4-di-*p*-tolyl-5-cyan-pyrimidin (*VIIc*): Wie unter 7) beschrieben, ergab ein 0.01 molarer Ansatz 1.6 g (53%, bez. auf eingesetztes IIc). Schmp. 330° (aus Acetonitril).

$C_{10}H_{15}N_3O$ (301.3) Ber. C 75.73 H 5.02 N 13.94 Gef. C 76.08 H 4.98 N 14.04

10) 6-Chlor-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (*VIIIa*): 5.46 g (0.02 Mol) *VIIa* und 3.2 g (0.021 Mol) *Diäthylanilin* wurden in 25 ccm *Phosphoroxchlorid* auf 105° erwärmt. Nach 5 Min. war die Lösung klar. Man beließ noch 25 Min. bei dieser Temperatur und erhielt durch Abkühlen einen farblosen Niederschlag, der abfiltriert und mehrfach mit absol. Äthanol gut gewaschen wurde. Ausb. 4.9 g (84%). Umkristallisation aus absol. Acetonitril ist möglich. Schmp. 181°.

$C_{17}H_{10}ClN_3$ (291.7) Ber. C 69.98 H 3.45 Cl 12.15 Gef. C 70.20 H 3.64 Cl 12.11

11) 6-Chlor-2.4-bis-[*p*-chlor-phenyl]-5-cyan-pyrimidin (*VIIIb*): Man verfuhr, wie unter 10) beschrieben (Reaktionszeit 90 Min.). Der in der Kälte ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und mit absol. Benzol und absol. Äthanol gut ausgewaschen. Ausb. quantitativ. Schmp. 253–254°.

$C_{17}H_8Cl_3N_3$ (360.6) Ber. C 56.56 H 2.23 Cl 29.48 Gef. C 55.94 H 2.17 Cl 28.85

12) 6-Chlor-2.4-di-*p*-tolyl-5-cyan-pyrimidin (*VIIIc*): Man verfuhr, wie unter 10) beschrieben. Der in der Kälte, zuletzt im Eisschrank, ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Petroläther und absol. Äthanol ausgewaschen. Umkristallisation aus absol. Acetonitril war möglich. Ausb. 82%. Schmp. 197°.

$C_{19}H_{14}ClN_3$ (319.8) Ber. C 71.36 H 4.40 Cl 11.09 N 13.14
Gef. C 71.44 H 4.71 Cl 11.37 N 13.04

13) *6-Äthoxy-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (IXa)*: 2.91 g (0.01 Mol) *VIIIa* wurden 4 Stdn. in absol. Äthanol unter Rückfluß gekocht. Wasser fällt in der Kälte das Reaktionsprodukt (2.2 g, 73%). Schmp. 128° (aus Äthanol).

$C_{19}H_{15}N_3O$ (301.3) Ber. C 75.72 H 5.02 N 13.96 Gef. C 75.57 H 5.00 N 13.72

14) *6-Morpholino-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (XIIa)*: 1.0 g (0.0034 Mol) *VIIIa* wurde in 8 ccm Morpholin gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich und wurde noch 10 Min. auf 80° erwärmt. Eiswasser fällt einen Niederschlag, der abfiltriert, mehrmals mit Wasser ausgewaschen und aus Acetonitril umkristallisiert wurde. Ausb. 0.98 g (85%). Schmp. 178–179°.

$C_{21}H_{18}N_4O$ (342.4) Ber. C 73.67 H 5.30 N 16.35 Gef. C 73.63 H 5.59 N 16.15

15) *6-Morpholino-2.4-bis-[p-chlor-phenyl]-5-cyan-pyrimidin (XIIb)* gewann man wie unter 14). Ausb. quantitativ. Schmp. 190°.

$C_{21}H_{16}Cl_2N_4O$ (411.3) Ber. C 61.31 H 3.92 N 13.62 Gef. C 61.50 H 4.18 N 13.30

16) *6-Morpholino-2.4-di-p-tolyl-5-cyan-pyrimidin (XIIc)* entstand wie unter 14). Ausb. quantitativ. Schmp. 164°.

$C_{23}H_{22}N_4O$ (370.4) Ber. C 74.58 H 5.98 N 15.12 Gef. C 74.45 H 5.85 N 15.36

17) *6-Amino-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (XIa)*: 0.80 g *VIIIa* wurden mit 40 ccm Äthanol und 40 ccm konz. Ammoniak im Glasautoklaven 36 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 0.71 g (96%). Schmp. 213–214° (Lit.⁷⁾: 211°).

18) *6-Amino-2.4-bis-[p-chlor-phenyl]-5-cyan-pyrimidin (XIb)* erhielt man wie unter 17). Ausb. quantitativ. Schmp. 279°.

$C_{17}H_{10}Cl_2N_4$ (341.2) Ber. C 59.84 H 2.95 Cl 20.80 N 16.43
Gef. C 60.30 H 2.80 Cl 21.15 N 16.26

19) *5-Amino-2.4-diphenyl-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (XIVa)*: 0.40 g *XIa* wurden in 10 ccm Formamid 6 Stdn. auf 185° erhitzt. Die beim Erkalten auskristallisierende Substanz wurde abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 0.38 g (83%). Schmp. 242°.

$C_{18}H_{13}N_5 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (308.3) Ber. C 70.12 H 4.92 N 22.74 Gef. C 70.14 H 5.08 N 23.22

Das gebundene Wasser konnte nicht entfernt werden, vgl. hierzu H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, E. HENSELEIT und E. H. SCHWEIZER¹⁰⁾.

20) *5-Amino-2.4-bis-[p-chlor-phenyl]-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (XIVb)* gewann man wie unter 19) (Reaktionszeit 16 Stdn.). Ausb. 79%. Schmp. 305–315°.

$C_{18}H_{11}Cl_2N_5$ (368.2) Ber. C 58.71 H 3.01 N 19.03 Gef. C 58.45 H 3.36 N 18.73

21) *5-Amino-2.4.7-triphenyl-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (Xa)*: 2.91 g (0.01 Mol) *VIIIa* wurden in einer Lösung von 2.04 g (0.03 Mol) Natriumäthylat und 4.76 g (0.03 Mol) Benzamidinhydrochlorid in 100 ccm absol. Äthanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit verd. Salzsäure versetzt, die Festsubstanz abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisation aus absol. Acetonitril und aus absol. Benzol 1.6 g (43%) *Xa* vom Schmp. 278°.

$C_{24}H_{17}N_5$ (375.4) Ber. C 76.77 H 4.56 N 18.66 Gef. C 76.28 H 4.76 N 18.68

¹⁰⁾ Chem. Ber. 96, 1868 [1963].

22) *6-Hydrazino-2.4-diphenyl-5-cyan-pyrimidin (XIIIa)*: 2.91 g (0.01 Mol) *VIIIa* wurden in 12 g 92-proz. *Hydrazinhydrat* und 30 ccm Äthanol 6 Stdn. auf 80° erwärmt. In der Kälte wurde das Festprodukt abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 2.3 g (80%). Schmp. 209—210°.

$C_{17}H_{13}N_5$ (287.3) Ber. C 71.05 H 4.56 N 24.40 Gef. C 70.84 H 4.87 N 24.24

23) *6-Hydrazino-2.4-bis-[p-chlor-phenyl]-5-cyan-pyrimidin (XIIIb)* wurde gewonnen, wie unter 22). Ausb. quantitativ. Schmp. 265—267°.

$C_{17}H_{11}Cl_2N_5$ (356.2) Ber. C 57.32 H 3.11 N 19.66 Gef. C 57.17 H 3.21 N 19.40

24) *6-Hydrazino-2.4-di-p-tolyl-5-cyan-pyrimidin (XIIIc)* erhielt man wie unter 22). Ausb. 90%. Schmp. 190°.

$C_{19}H_{17}N_5$ (315.4) Ber. C 72.35 H 5.43 N 22.21 Gef. C 72.22 H 5.75 N 22.37

25) *3-Amino-4.6-diphenyl-1H-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (XVIa)*: Beim Erhitzen auf 260° (20 Min.) wurde *XIIIa* quantitativ in *XVIa* umgewandelt. Umkristallisation aus viel Acetonitril ist möglich. Schmp. 260—261°.

$C_{17}H_{13}N_5$ (287.3) Ber. C 71.05 H 4.56 N 24.40 Gef. C 71.40 H 4.87 N 23.93

26) *3-Amino-4.6-bis-[p-chlor-phenyl]-1H-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (XVIb)*: 0.2 g *XIIIb* wurden i. Wasserstrahlvak. bei 265° sublimiert. Es erfolgte quantitative Umwandlung in *XVIb*. Schmp. 248°.

$C_{17}H_{11}Cl_2N_5$ (356.2) Ber. N 19.66 Gef. N 19.83

27) *3-Amino-4.6-di-p-tolyl-1H-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (XVIc)*: 0.20 g *XIIIc* wurden i. Wasserstrahlvak. bei 250° sublimiert. Es resultierten 0.11 g (55%) gelbe, flockige Kristalle vom Schmp. 237—238°.

$C_{19}H_{17}N_5$ (315.4) Ber. C 72.35 H 5.43 N 22.21 Gef. C 72.64 H 5.78 N 21.93

28) *1.2-Bis-[2.4-bis-(p-chlor-phenyl)-5-cyan-pyrimidinyl-(6)]-hydrazin (XVb) und Verbindung XVIIb*: 0.50 g (0.0014 Mol) *XIIIb* und 0.50 g (0.0014 Mol) *VIIIb* wurden auf 260° erhitzt. Das Reaktionsgemisch schmolz zunächst und verfestigte sich wieder unter Chlorwasserstoff-Entwicklung. Nach beendeter Reaktion wurde das Reaktionsprodukt fein zerrieben und mit viel Acetonitril extrahiert. Aus der Acetonitrillösung kristallisierte Verbindung *XVIIb* in gelben Kristallen aus. 0.35 g (37%). Schmp. 340—365°.

$C_{34}H_{18}Cl_4N_8$ (680.4) Ber. C 60.02 H 2.66 Cl 20.86 N 16.48
Gef. C 59.62 H 2.67 Cl 20.81 N 16.72

Aus dem Extraktionsrückstand kamen nach zweifachem Umkristallisieren aus Dimethylformamid 0.31 g (33%) *XVb* in farblosen Kristallen. Schmp. 365—370° (Zers.).

$C_{34}H_{18}Cl_4N_8$ (680.4) Ber. Cl 20.86 N 16.48 Gef. Cl 21.16 N 16.30