

## HORST BAGANZ, JOACHIM RÜGER und JOACHIM KOHTZ

## Ringschlußreaktionen mit 1.2-Dialkoxy-acrylnitrilen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

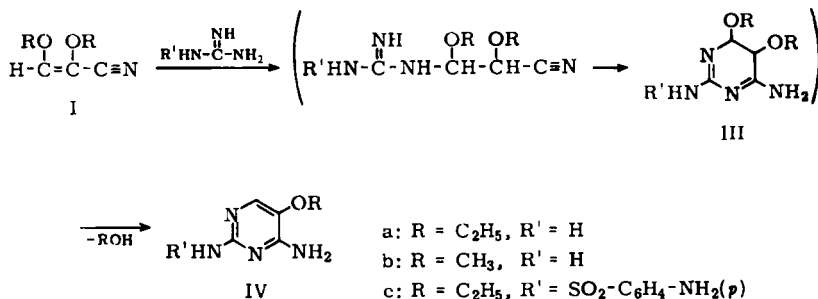
(Eingegangen am 19. Februar 1965)

Durch Reaktion von  $\alpha,\beta$ -Dialkoxy-acrylnitril mit Guanidin und Acetamidin wurden 2.4-Diamino-5-alkoxy- bzw. 4-Amino-5-alkoxy-2-methyl-pyrimidin, mit Hydrazin 3-Amino-4-äthoxy-pyrazol in einer Reaktionsstufe in guter Ausbeute erhalten. Die Umsetzung mit Thioharnstoff zum entsprechenden Pyrimidin-Derivat gelang nur in Gegenwart von Natriumäthylat in mäßiger Ausbeute.

Mit  $\alpha,\beta$ -Diäthoxy-acrylnitril (Ia)<sup>1)</sup> wurden jetzt Ringschlußreaktionen mit dem Ziel der Synthese pharmakologisch interessanter Heterocyclen durchgeführt. Um Ia in größeren Mengen herzustellen, mußte das beschriebene Verfahren<sup>1)</sup> modifiziert werden. Hierbei wurde das bisher unbekannte Diäthoxy-bernsteinsäure-dinitril (IIa) als Nebenprodukt gebildet. 1.2-Dimethoxy-acrylnitril (Ib) läßt sich analog erhalten.

a: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; b: R = CH<sub>3</sub>

Ia reagiert mit Guanidin und *p*-Amino-benzolsulfonylguanidin unter Abspaltung der berechneten Menge Äthanol zum 2.4-Diamino- bzw. 4-Amino-2-sulfanilamino-5-äthoxy-pyrimidin (IVa bzw. c). Es ist anzunehmen, daß sich primär die Amino-Gruppe des Guanidins an das elektrophile  $\beta$ -C-Atom von I anlagert, die Zwischenverbindung anschließend zum 2.4-Diamino-5.6-dialkoxy-5.6-dihydro-pyrimidin (III) cyclisiert und dieses sich unter Alkoholabspaltung zu IV aromatisiert.



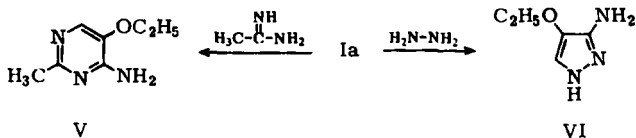
Damit ist IV gegenüber dem in der Literatur beschriebenen Verfahren<sup>2)</sup> präparativ einfacher zugänglich.

1) H. BAGANZ und G. PFLUG, Chem. Ber. 90, 386 [1957].

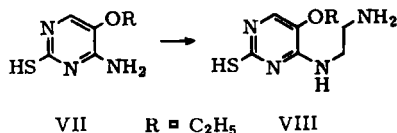
2) E. A. FALCO, P. B. RUSSEL und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. 73, 3753 [1951].

Ia reagiert mit Acetamidin analog zu dem noch nicht beschriebenen 4-Amino-5-äthoxy-2-methyl-pyrimidin (V).

Bei Umsetzung von Ia mit Hydrazinen gelangt man zu Pyrazolderivaten, so mit Hydrazin selbst zum noch nicht bekannten 3-Amino-4-äthoxy-pyrazol (VI).



Für die Anlagerung des Guanidins, Acetamidins und Hydrazins an die C=C-Doppelbindung von I bedarf es keiner Basenkatalyse; diese ist notwendig für die Umsetzung mit Thioharnstoff zum 4-Amino-5-äthoxy-2-mercapto-pyrimidin (VII) (Natriumäthylat).



Aus VII wurde mit  $\beta$ -Brom-äthylamin-hydrobromid 4-[ $\beta$ -Amino-äthylamino]-5-äthoxy-2-mercapto-pyrimidin (VIII) erhalten. Ein Ringschluß zum Pteridin-Derivat unter Alkoholabspaltung gelang jedoch nicht.

Für die Förderung dieser Arbeit danken wir dem FONDS DER CHEMIE.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### 1. Dialkoxy-acrylsäure-nitrile I

a)  $\alpha,\beta$ -Diäthoxy-acrylsäure-nitril (Ia): 374 g (2.00 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-diäthoxy-äthan und 358 g (4.00 Mol) Kupfer(I)-cyanid wurden in 500 ccm Tetrachlorkohlenstoff im Stickstoffstrom 3 Stdn. unter Rühren auf 82° erhitzt. Nach Abkühlen wurde vom entstandenen Kupfer(I)-chlorid abgesaugt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt, Sdp.<sub>13</sub> 90–115°, ergab nach der Rektifikation 184 g (65%) Ia. Sdp.<sub>12</sub> 97–99° (Lit.<sup>1)</sup>; Sdp.<sub>13.5</sub> 101–103°;  $n_D^{25}$  1.4420–1.4470.

Aus dem Rohdestillat kristallisierten in der Kälte 20 g (6%) 1.2-Diäthoxy-1.2-dicyan-äthan (IIa) aus. Schmp. 85° (aus Petroläther 100–140°). IR-Spektrum: 1110 (OR), 2220/cm (CN).

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (168.2) Ber. C 57.13 H 7.19 N 16.66 Gef. C 56.99 H 7.39 N 16.50

b)  $\alpha,\beta$ -Dimethoxy-acrylsäure-nitril (Ib): 200 g (1.26 Mol) 1.2-Dichlor-1.2-dimethoxy-äthan in 300 ccm Petroläther (100–140°) wurden bei 80° mit 226 g (2.52 Mol) Kupfer(I)-cyanid analog a) umgesetzt und anschließend 1 Stde. bei 120° gerührt. Nach Aufarbeitung wurden 86.5 g (61%) Ib als Rohprodukt vom Sdp.<sub>11</sub> 83–84°,  $n_D^{25}$  1.4460–1.4480, erhalten. Durch präparative Gaschromatographie (Emulphor 20% auf Silicon, 3.5-m-Säule; Gaschromatograph Griffin V. P. C. MK II) wurde eine analysenreine Fraktion von  $n_D^{25}$  1.4500 erhalten.

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (113.2) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 53.03 H 6.46 N 12.71

Wie unter a) angegeben, wurden als Nebenprodukt 9.3 g (5.3%) Ib, Schmp. 88°, erhalten.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (140.1) Ber. C 51.43 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.46 H 5.82 N 20.36

2. *2,4-Diamino-5-äthoxy-pyrimidin (IVa)*: 12.4 g (210 mMol) *Guanidin* wurden mit 30.0 g (210 mMol) *Ia* langsam unter Stickstoff auf 120° erhitzt, wobei der entstehende Alkohol (8.6 g) abdestillierte. Das nach dem Abkühlen glasartig erstarrte Reaktionsprodukt ergab aus Wasser 21.3 g (65%) *IVa*, Schmp. 146° (Sublimation) (Lit.<sup>2</sup>): 146–148°.

3. *2,4-Diamino-5-methoxy-pyrimidin (IVb)*: Wie unter 2. angegeben, wurden 20.1 g (170 mMol) *Ib* und 10.5 g (170 mMol) *Guanidin* umgesetzt. Ausb. 15.6 g (63%) *IVb* vom Schmp. 135° (Dimethylformamid). Nach Vakuumsublimation Schmp. 138–139° (Lit.<sup>2</sup>): 138–140°.

4. *4-Amino-2-sulfanilamino-5-äthoxy-pyrimidin (IVc)*: 20 g (140 mMol) *Ia*, 35.8 g (140 mMol) *p-Acetamino-benzolsulfonylguanidin*, 4 g *Natriumhydroxyd* (gepulvert) und 40 ccm *Pyridin* wurden unter Rühren auf 120° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus 10-proz. Essigsäure und anschließend aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 24.3 g (55%) *IVc* vom Schmp. 243°.

$C_{12}H_{15}N_5O_3S$  (309.4) Ber. C 46.59 H 4.89 N 22.64 Gef. C 46.45 H 5.12 N 21.98

5. *4-Amino-5-äthoxy-2-methyl-pyrimidin (V)*: Wie unter 2. angegeben, wurden 12.4 g (210 mMol) *Acetamidin* mit 30.1 g (210 mMol) *Ia* bei 90° umgesetzt. Als Rohprodukt wurden 16.3 g (50%) *V* erhalten, das nach Vakuumsublimation bei 144° schmolz.

$C_7H_{11}N_3O$  (153.2) Ber. C 54.89 H 7.24 N 27.43 Gef. C 55.08 H 7.44 N 27.03

6. *3-Amino-4-äthoxy-pyrazol (VI)*: Wie unter 2. setzte man 30 g (210 mMol) *Ia* mit 6.8 g (210 mMol) *Hydrazin* bei 90° um. Aus Benzol 10.8 g Rohprodukt (40%), nach Vakuumsublimation Schmp. 104°.

$C_5H_9N_3O$  (127.2) Ber. C 47.23 H 7.14 N 33.05 Gef. C 47.42 H 7.11 N 32.25

7. *4-Amino-5-äthoxy-2-mercapto-pyrimidin (VII)*: Zu einer aus 1 g Natrium und 25 ccm Äthanol hergestellten *Natriumäthylat*-Lösung wurden 7.6 g (100 mMol) *Thioharnstoff* und 14.1 g (100 mMol) *Ia* gegeben und 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert und mit 50-proz. Essigsäure neutralisiert. Der braune Niederschlag ergab aus *Pyridin*/Wasser 5.0 g (29%) *VII* vom Schmp. 244°.

$C_6H_9N_3OS$  (171.2) Ber. C 42.09 H 5.3 N 24.55 S 18.73

Gef. C 42.12 H 5.4 N 24.67 S 18.78

8. *4-[β-Amino-äthylamino]-5-äthoxy-2-mercapto-pyrimidin (VIII)*: Zu einer unter Rückfluß siedenden Lösung von 1.7 g (10 mMol) *VII* in 20 ccm 30-proz. *Natronlauge* wurde eine Lösung von 4.1 g (20 mMol) *β-Brom-äthylamin-hydrobromid* in 10 ccm 30-proz. *Natronlauge* getropft und weitere 5 Std. erhitzt. Aus der erkalteten Lösung kristallisierten 1.2 g (59%) *VIII*, Schmp. 144.5° (Wasser).

$C_8H_{14}N_4OS$  (214.3) Ber. C 44.85 H 6.68 S 14.96 Gef. C 45.04 H 6.98 S 14.75

[70/65]