

(1), R = -NH₂, R' = -OH

(2), R = -NH₂, R' = -NH-CH₂-CH(OH)-CH₃

(3), R = -NH₂, R' = -O-CH(CH₃)-CH₂-NH₂

hydrolysiert. Als Ausgangsmaterial eignet sich auch Vitamin B₁₂, das durch Flußsäure rasch zu Cobinamid (2) abgebaut wird. Bei alkalischem pH-Wert (0,05 M Na₂HPO₄ als Reaktionsmedium) entsteht aus (3) wieder (2).

Cobyrsäure aus Cobinamid:

Eine Lösung von 1 g Cyano-cobinamid (24 Std. bei 80 °C über P₂O₅ getrocknet) in einer Mischung aus 15 ml wasserfreier Flußsäure und 5 ml absolutem Methanol läßt man 3 Tage bei 30 °C stehen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 200 ml 0,1-proz. wäßriger Blausäurelösung aufgenommen und auf eine Säule aus CM-Cellulose (3) (40 mm Durchmesser, 100 mm Länge) gegeben. Die Hauptmenge des nicht umgewandelten Cyano-cobinamids läuft durch die Säule. Den Rest eluiert man mit 2-proz. Essigsäure und gleich anschließend den Aminoisopropyl-Ester (3) der Cobyrsäure mit einer Mischung aus gleichen Teilen 2-proz. Essigsäure und 2-proz. Ammoniumacetat-Lösung. Er wird durch Phenolextraktion^[4] gereinigt, in 100 ml Wasser aufgenommen und bei 0 bis 2 °C unter Rühren durch langsames Zutropfen von 5 ml Essigsäureanhydrid acetyliert. Nach einer Stunde wäscht man zweimal mit je 10 ml Chloroform und reinigt das Corrinoid durch Phenolextraktion. Zur Esterspaltung wird es in 200 ml 1 M wäßriger Piperidin-Lösung 2 Std. bei 0 °C stehengelassen. Man wäscht dreimal mit je 30 ml Isopropyläther/n-Butanol (2:1) und stellt den pH-Wert mit verdünnter Salzsäure auf 5,5 ein. Nach einer weiteren Phenolextraktion und einer Cellulose-Säulenchromatographie mit sek. Butanol/Wasser (10:3) erhält man die Cobyrsäure in reiner Form. Ausbeute: 20–22 %.

Eingegangen am 7. Oktober 1965 [Z 83]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

[1] K. Bernhauer et al., *Helv. chim. Acta* 43, 693, 696 (1960).

[2] H. C. Heinrich u. E. E. Tabbe in: *Vitamin B₁₂ und Intrinsic Factor*, 2. Europ. Symp., Hamburg 1961. Enke-Verlag, Stuttgart 1962; H. C. Heinrich, W. Friedrich u. P. Riedel, *Biochem. Z.* 334, 284 (1961); W. Friedrich, H. C. Heinrich, E. König u. P. Schulze in: *Conference on B₁₂-Coenzymes*. New York Academy of Sciences, New York 1963.

[3] CM-Cellulose ist Carboxymethyl-Cellulose

[4] W. Friedrich u. K. Bernhauer, *Z. Naturforsch.* 9b, 755 (1954).

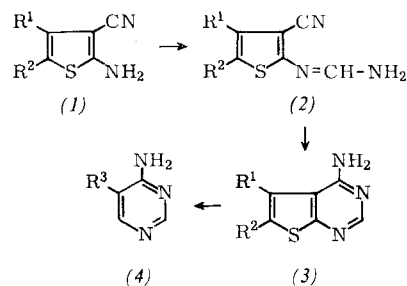
Eine neue Synthese 5-substituierter Pyrimidine

Von Prof. Dr. E. C. Taylor und Dr. J. G. Berger

Department of Chemistry, Princeton University,
Princeton, New Jersey (USA)

Kocht man 2-Amino-3-cyanthiophene (1) [1] 3–4 Std. mit überschüssigem Triäthylorthoformiat unter Rückfluß, entfernt nicht umgesetztes Reagens und gibt zum Rückstand wasser-

freies äthanolisches Ammoniak im Überschuß, so fallen die Formamide (2) aus. Die Ausbeuten betragen etwa 90 %. Kurzes Erhitzen dieser Verbindungen mit Dimethylformamid und einer Spur Natriummethylat auf 80–100 °C liefert die Thieno[2,3-d]pyrimidine (3), die man nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und nach Zusatz von Wasser zum Rückstand durch Filtration isoliert. Beim Behandeln mit einem vier- bis zehnfachen Überschuß an Raney-Nickel (W-7) in siedendem Äthanol oder in 80–120 °C heißem Dimethylformamid entstehen die bisher nicht bekannten 5-substituierten 4-Aminopyrimidine (4), die man nach Eindampfen isoliert.



	R ¹ + R ²	Fp [°C]	Ausb. [%] [a]
(3a)	-(CH ₂) ₄ -	148–149	77
(3b)	R ¹ =R ² =CH ₃	270–272	85
(3c)	3,4-Dihydronaphtho[1,2]	257–258,5	74
(3d)	Naphtho[1,2]	312–313	81
(3e)	4-Aminopyrimido[5,6]	324–325 (Zers.)	33

[a] Bezogen auf (1).

	R ³	Fp [°C]	Ausb. [%] [b]
(4a)	Cyclohexenyl	156–158,5	40
(4b)	Isopropyl	140–141,5	51
(4d)	2-Naphthyl	180,5–182,5	15
(4e)	4-Amino-5-pyrimidyl	356 (Zers.)	17

[b] Bezogen auf (3).

Die aus 2-Tetralon aufgebaute Verbindung (3c) wurde nach Diacetylierung (Acetanhydrid/Pyridin) mit N-Bromsuccinimid in CCl₄ bromiert und anschließend durch gleichzeitige Dehydrobromierung und Hydrolyse der Diacetylgruppierung mit kochender alkoholischer NaOH zu (3d) aromatisiert.

Die Entschwefelung von (3b) in Äthanol ergab ein Gemisch aus dem 5-Isopropyl- und dem 5-Isopropenyl-Derivat (65:35), das über Raney-Nickel (W-2) zu einheitlichem (4b) hydriert wurde.

Ausgangsmaterial für die Synthese des 4-Amino-5-(4-amino-5-pyrimidinyl)-pyrimidins (4e) war das 2,5-Diamino-3,4-dicyanthiophen [2], aus dem durch doppelte Cyclisierung (3e) erzeugt wurde. Entschwefelung mit Raney-Nickel (W-7) in Dimethylformamid ergab dann (4e).

Eingegangen am 19. Oktober 1965 [Z 89]

[1] Dargestellt durch Kondensation von Malonitril mit einem aliphatischen oder alicyclischen Keton und Schwefel oder mit einem α-Mercaptoketon: K. Gewald, *Z. Chem.* 2, 305 (1962); *Angew. Chem.* 73, 114 (1961).

[2] W. J. Middleton, V. A. Engelhardt u. B. S. Fisher, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2822 (1958).