

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und BERND GEIGER

Säureamid-Reaktionen, XXII¹⁾

Synthese von Pyrimidinen mittels Tris-formamino-methans

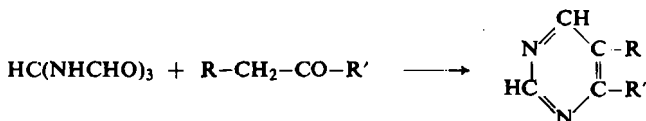
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 3. Februar 1960)

Die Umsetzung von Tris-formamino-methan mit Ketonen führt in guten Ausbeuten zu 4- und 4.5-substituierten Pyrimidinen.

In früheren Arbeiten²⁻⁵⁾ haben wir über Synthesen des Pyrimidins sowie seiner 4- bzw. 5-monosubstituierten und 4.5- bzw. 4.6-disubstituierten Derivate berichtet. Alle diese Synthesen beruhen auf einer Ringschlußreaktion des Formamids mit 1.3-Dicarbonylverbindungen bzw. deren Derivaten.

Es ist uns jetzt die Darstellung von 4-mono- und 4.5-disubstituierten Pyrimidinen aus Tris-formamino-methan und Ketonen mit guten Ausbeuten gelungen.



Am Beispiel der Umsetzung von Acetophenon und Tris-formamino-methan haben wir die günstigsten Reaktionsbedingungen bestimmt. Aus 0.2 Mol Tris-formamino-methan, 0.1 Mol Acetophenon, 20 ccm Formamid und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure oder Phosphoroxychlorid (als Katalysator) haben wir nach 8-stdg. Reaktionsdauer das 4-Phenyl-pyrimidin mit 72-proz. Ausb. erhalten. Dessen Synthese ist uns außerdem auch in einem Arbeitsgang aus Formamid/Dimethylsulfat, den Ausgangsprodukten des Tris-formamino-methans, und Acetophenon gelungen. Dazu setzt man zunächst Formamid und Dimethylsulfat unter den Bedingungen der Tris-formamino-methan-Bildung um und fügt dann das Keton mit dem Katalysator (*p*-Toluolsulfonsäure) hinzu. Die Ausbeute an 4-Phenyl-pyrimidin betrug 56% d. Th.

Das 4-Phenyl-pyrimidin ist bereits früher aus Formamid, Acetophenon und ZnCl_2 dargestellt worden, allerdings in ganz geringer Ausbeute⁶⁾. Auch wir kamen so nicht über 1–2% Ausbeute.

Auch Aldehyde lassen sich mit Tris-formamino-methan zu Pyrimidinen umsetzen, allerdings nur mit geringen Ausbeuten. Aus Benzaldehyd und Tris-formamino-methan

¹⁾ XXI. Mittell.: H. BREDERECK, R. GOMPPER, F. EFFENBERGER, H. KECK und H. HEISE, Chem. Ber. 93, 1398 [1960], vorstehend.

²⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. MORLOCK, Chem. Ber. 90, 942 [1957].

³⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. MORLOCK, Chem. Ber. 91, 2830 [1958].

⁴⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. HERLINGER, Chem. Ber. 91, 2832 [1958].

⁵⁾ H. BREDERECK, H. HERLINGER und J. RENNER, Chem. Ber. 93, 230 [1960].

⁶⁾ M. REICH, Mh. Chem. 25, 966 [1904]; C. 1904 II, 1598.

entsteht das bereits bekannte Benzyliden-bis-formamid⁷⁾; hier steht keine CH₂-Gruppe zur Ringschlußreaktion mit Tris-formamino-methan zum entsprechenden Pyrimidin zur Verfügung.

Die von uns erhaltenen Pyrimidine zeigt nachstehende Tabelle.

Übersicht über die dargestellten Pyrimidine

Keton bzw. Aldehyd	-pyrimidin	Ausb. (% d. Th.)
Aceton	4-Methyl-	39
Methyl-isobutyl-keton	4-Isobutyl-	35
Pinakolin	4-tert.-Butyl-	17
Acetophenon	4-Phenyl-	72
2-Methyl-5-acetyl-pyridin	4-[2-Methyl-pyridyl-(5)]-	43
Methyl-äthyl-keton	4.5-Dimethyl-	47
Diäthylketon	5-Methyl-4-äthyl-	37
Cyclopentanon	4.5-Trimethylen-	52
Cyclohexanon	4.5-Tetramethylen-	36
Propiophenon	5-Methyl-4-phenyl-	53
Butyrophenon	5-Äthyl-4-phenyl-	26
Paraldehyd	Pyrimidin	8
Propionaldehyd	5-Methyl-	8

Die Pyrimidinausbeuten lassen sich bei Ausarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen sicher noch verbessern.

Bei den Umsetzungen von Methyl-äthyl- sowie Methyl-isobutyl-keton mit Tris-formamino-methan war zu untersuchen, ob das Keton mit seiner CH₂- oder CH₃-Gruppe in Reaktion tritt. Durch Vergleich der Reaktionsprodukte mit bereits bekannten Verbindungen hat sich gezeigt, daß im Falle des Methyl-äthyl-ketons die CH₂-Gruppe reagiert — es entsteht das 4.5-Dimethyl-pyrimidin — im Falle des Methyl-isobutyl-ketons die CH₃-Gruppe, es entsteht das 4-Isobutyl-pyrimidin. Die geringere Reaktivität der CH₂-Gruppe im Methyl-isobutyl-keton ist mit der sterischen Hinderung durch die Isopropylgruppe zu erklären.

Die neugefundene Pyrimidin-Synthese bietet in vielen Fällen eine wesentliche Vereinfachung gegenüber den bisher bekannten Darstellungsmethoden von in 2-Stellung nichtsubstituierten Pyrimidinen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Umsetzungen werden in einem Rundkolben mit Steigrohr, dessen oberes Ende ein Calciumchloridrohr trägt, unter Zugabe von Siedesteinchen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird im Ölbad langsam bis zur angegebenen Ölbadtemperatur erhitzt, besonders vorsichtig, wenn die Ketone wesentlich unterhalb der endgültigen Umsetzungstemperatur sieden. Sieden die Ketone unterhalb von 100°, so wird ein Autoklav benutzt.

Das erhaltene Reaktionsgemisch wird mit einem Überschuß von 1 n NaOH versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte werden über Drierite getrocknet und über eine Kolonne destilliert.

⁷⁾ K. BÜLOW, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1972 [1893].

4-Methyl-pyrimidin: Aus 58 g (73 ccm) (1 Mol) *Aceton*, 72 g (0.5 Mol) *Tris-formamino-methan*, 60 ccm Formamid und ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 10stdg. Erhitzen bei 155° im Schüttelautoklaven, Versetzen mit 1 *n* NaOH, 12stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 18.3 g (39% d. Th.), Sdp.₇₅₀ 141°, n_D^{20} 1.4941 (Lit.²⁾: Sdp. 140 bis 142°, n_D^{20} 1.4942).

Pikrat: Schmp. 131–132° (aus Methanol) (Lit.²⁾: 130–132°).

4-Isobutyl-pyrimidin: Aus 20 g (25 ccm) (0.2 Mol) *Methyl-isobutyl-ke-ton*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 11stdg. Erhitzen bei 150°, Versetzen mit 1 *n* NaOH, 8stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 9.6 g (35% d. Th.), Sdp.₁₂ 75–76°, n_D^{20} 1.4824, [Lit.²⁾: Sdp.₈₆ (Drehbandkolonne) 116–117°, n_D^{20} 1.4820].

Pikrat: Schmp. 78–79° (aus Methanol/Wasser).

p,p'-Dichlor-diphenyl-sulfimidsalz, Schmp. 141°.

4-tert.-Butyl-pyrimidin: Aus 20 g (25 ccm) (0.2 Mol) *Pinakolin*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 40 ccm Formamid und ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 8stdg. Erhitzen bei 120° und 6stdg. Erhitzen bei 160°, Versetzen mit 1 *n* NaOH, 8stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 4.5 g (17% d. Th.), Sdp.₁₄ 67°, n_D^{20} 1.4835.

C₈H₁₂N₂ (136.2) Ber. C 70.55 H 8.88 N 20.57 Gef. C 70.25 H 8.50 N 20.98

Pikrat: Schmp. 142–143°.

C₈H₁₂N₂·C₆H₃N₃O₇ (365.3) Ber. C 46.03 H 4.14 N 19.17 Gef. C 45.86 H 4.19 N 19.48

4-Phenyl-pyrimidin: a) Aus *Tris-formamino-methan*. Aus 12 g (11.7 ccm) (0.1 Mol) *Acetophenon*, 29 g (0.2 Mol) *Tris-formamino-methan*, 20 ccm Formamid und 1 g *p*-Toluolsulfonsäure oder Phosphoroxchlorid durch 8stdg. Erhitzen bei 160°, Versetzen mit 1 *n* NaOH, mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform und Destillation, Ausb. 11.2 g (72% d. Th.), Schmp. 66°. (Die bei der Destillation fest anfallende Verbindung wird in wenig heißem Methanol gelöst und in eine größere Menge nicht über 50° erwärmtes, Impfkristalle enthaltendes Wasser eingerührt. Perlmutterartig glänzende, durchscheinende Blättchen.)

b) aus *Formamid*: 180 g (160 ccm) (4 Mol) *Formamid* und 50 g (38 ccm) (0.4 Mol) *Dimethylsulfat* werden auf 80° erhitzt, das entstehende Methylformiat wird durch Anlegen eines Vakuums (Kapillare!) entfernt. 12 g (11.7 ccm) (0.1 Mol) *Acetophenon*, ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure und Siedesteinchen werden zugegeben und nach langsamem Erwärmen 8 Stdn. auf 160° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 8.7 g (56% d. Th.), Sdp.₁₄ 140–144°, Schmp. 66° (Lit.: Sdp.₁₅ 140–145°²⁾, Schmp. 66–67°⁸⁾).

Pikrat: Schmp. 165° (Lit.⁹⁾: 163–164°).

4-[2-Methyl-pyridyl-(5)]-pyrimidin: Aus 6.8 g (0.05 Mol) *2-Methyl-5-acetyl-pyridin*¹⁰⁾, 14.5 g (0.1 Mol) *Tris-formamino-methan*, 5 ccm Formamid und ca. 0.4 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 13stdg. Erhitzen auf 150°, Versetzen mit 1 *n* NaOH, gründliches Durchschütteln mit

8) T. MIYAKI und E. KATAOKA, J. pharm. Soc. Japan 60, 367 [1940]; C. A. 35, 1404 [1941].

9) G. MORLOCK, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1957.

10) N. K. KOCHETKOV, Ya. DOMBROVSKII, A. v. BAZHENOVA, E. S. SEVERIN und A. N. NESMEYANOV, Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. 1956, 165; C. A. 50, 13919 [1956]; A. N. NESMEYANOV, N. K. KOCHETKOV und Ya. DOMBROVSKII, Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci. 1955, 179; C. A. 50, 1577 [1956]. — Bei der Darstellung des 2-Methyl-5-acetyl-pyridins muß in der zweiten Stufe mit flüssigem Ammoniak gearbeitet werden und nicht — wie im C. A.-Referat irrtümlich angegeben — mit wäßrigem Ammoniak.

Chloroform und Destillation, Ausb. 3.7 g (43 % d. Th.), Sdp.₁₄ 168°, Schmp. 99° (aus Petroläther), lange, glänzende Nadeln.

$C_{10}H_9N_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 69.46 H 5.97 N 24.60

Pikrat: Schmp. 195–196°.

$C_{10}H_9N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (400.3) Ber. C 48.00 H 3.02 N 21.00 Gef. C 48.19 H 3.00 N 20.99

4.5-Dimethyl-pyrimidin: Aus 14.4 g (17.5 ccm) (0.2 Mol) *Methyl-äthyl-keton*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 8stdg. Erhitzen bei 155° im Schüttelautoklaven, Versetzen mit 1 *n* NaOH und 10stdg. Chloroformextraktion, 5 maliges Ausschütteln des Chloroformextraktes mit Wasser, Versetzen der wäßrigen Phase mit 1 *n* NaOH, 6stdg. Extraktion mit dem bereits erhaltenen Chloroformextrakt und Destillation, Ausb. 10.1 g (47 % d. Th.), Sdp.₇₅₀ 169–171°, n_D^{20} 1.5017, Schmp. 2° (Lit.⁵): Sdp.₇₄₄ 175°, n_D^{20} 1.5028).

Pikrat: Schmp. 162° (aus Methanol gefällt, aus Äthanol/Essigester (1 : 1) umkristallisiert).

$C_6H_8N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (337.3) Ber. C 42.73 H 3.29 Gef. C 42.43 H 3.27

5-Methyl-4-äthyl-pyrimidin: Aus 13.9 g (17 ccm) (0.16 Mol) *Diäthylketon*, 45 g (0.32 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 0.8 g *p*-Toluolsulfonsäure; man hält 8 Stdn. auf 120°, dann noch 8 Stdn. auf 150° und arbeitet weiter wie vorstehend; Ausb. 7.2 g (37 % d. Th.), Sdp.₁₁ 72°, n_D^{20} 1.5013.

$C_7H_{10}N_2$ (122.2) Ber. N 22.93 Gef. N 22.65

Pikrat: Schmp. 110.5–111°.

$C_7H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (351.3) Ber. N 19.94 Gef. N 19.97

4.5-Trimethylen-pyrimidin: Aus 8.4 g (8.9 ccm) (0.1 Mol) *Cyclopentanon*, 29 g (0.2 Mol) *Tris-formamino-methan*, 20 ccm Formamid und ca. 0.8 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 8stdg. Erhitzen bei 160°, Versetzen mit 1 *n* NaOH und 8stdg. Chloroformextraktion, 3 maliges Ausschütteln des Chloroformextraktes mit möglichst kleinen Mengen von abwechselnd konz. und verd. Salzsäure, Versetzen des HCl-Auszuges mit 1 *n* NaOH (unter Eiszugabe), Extraktion mit dem bereits erhaltenen Chloroformauszug und Destillation, Ausb. 6.3 g (52 % d. Th.), Sdp.₁₂ 90°, Schmp. 36°.

$C_7H_8N_2$ (120.1) Ber. C 69.97 H 6.71 N 23.32 Gef. C 69.93 H 6.77 N 23.70

Pikrat: Schmp. 137° (aus Methanol gefällt, aus Aceton und danach aus Methanol/Eisessig (1 : 1) umkristallisiert).

$C_7H_8N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (349.3) Ber. N 20.05 Gef. N 20.04

4.5-Tetramethylen-pyrimidin: Aus 9.8 g (10.4 ccm) (0.1 Mol) *Cyclohexanon*, 29 g (0.2 Mol) *Tris-formamino-methan*, 15 ccm Formamid und ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 7stdg. Erhitzen bei 160°, wie vorstehend beschrieben. Der zweite Chloroformextrakt wird 5 mal mit Wasser ausgeschüttelt, die wäßr. Phase mit 1 *n* NaOH versetzt, 6 Stdn. mit dem bereits erhaltenen Chloroformauszug extrahiert und destilliert. Ausb. 4.8 g (36 % d. Th.), Sdp.₁₂ 106 bis 108°, n_D^{20} 1.5386 (Lit.²): Sdp.₁₅ 108–112°.

Pikrat: Schmp. 108° (Lit.²): 106–108°).

5-Methyl-4-phenyl-pyrimidin: Aus 13.4 g (13.3 ccm) (0.1 Mol) *Propiophenon*, 29 g (0.2 Mol) *Tris-formamino-methan*, 25 ccm Formamid und ca. 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 8stdg. Erhitzen bei 160°, Versetzen mit 1 *n* NaOH, mehrmaliges Ausschütteln mit kleinen Mengen Chloroform und Destillation der Chloroformauszüge, Ausb. 8.8 g (53 % d. Th.), Sdp.₁₅ 153–154°, Schmp. 29–31° (Lit.⁵): Sdp._{0.0001} 62–63°, Schmp. 31–32°.

Pikrat: Schmp. 140° (aus Methanol und wenigen Tropfen Essigester) (Lit.⁵): 139°).

5-Äthyl-4-phenyl-pyrimidin: Aus 29.6 g (30 ccm) (0.2 Mol) *Butyrophenon*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 1.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 10 stdg. Erhitzen bei 160°, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 9.5 g (26% d. Th.), Sdp.₁₃ 161–162°, n_D^{20} 1.5861.

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.23 H 6.57 N 15.21 Gef. C 78.09 H 6.48 N 15.50

Pikrat: Schmp. 118.5–119° (aus Methanol).

$C_{12}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (413.3) Ber. N 16.94 Gef. N 16.87

Pyrimidin: Aus 13.3 g (13.4 ccm) *Paraldehyd* (~0.3 Mol Acetaldehyd), 43.5 g (0.3 Mol) *Tris-formamino-methan*, 25 ccm Formamid und ca. 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 11 stdg. Erhitzen auf 150° im Schüttelautoklaven, wie vorstehend beschrieben. Ausb. ca. 2 g (ca. 8% d. Th.), Sdp.₇₅₀ 123–125° (Lit.⁴): 122–125°, n_D^{20} 1.4951.

5-Methyl-pyrimidin: Aus 23.6 g (29.2 ccm) (0.4 Mol) *Propionaldehyd*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 40 ccm Formamid und ca. 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 9 stdg. Erhitzen bei 155° im Schüttelautoklaven, wie bei der Darstellung von 4.5-Tetramethyl-pyrimidin beschrieben, jedoch durch 12 stdg. Extraktionszeit. Ausb. ca. 3 g (ca. 8% d. Th.), Sdp.₇₅₀ 154°, n_D^{20} 1.4939, Schmp. 29–30° (Lit.⁵): Sdp.₇₃₃ 153–153.9°, Schmp. 32°.

Pikrat: Schmp. 140–142°.

WOLFGANG PFLEIDERER und GOTTHARD NÜBEL

Pteridine, IX¹⁾

Synthese des 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydro- und 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins

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

(Eingegangen am 10. Februar 1960)

Die Synthese der natürlichen Pteridinderivate 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydro- und 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin wird beschrieben. An Hand von Modellsubstanzen werden die UV-Absorptionsspektren dieser Verbindungen diskutiert.

Obwohl sehr zahlreiche Untersuchungen²⁾ die Aufklärung des Mechanismus der Biosynthese des Riboflavins zum Inhalt haben, ist ihr genauer Verlauf auch heute

¹⁾ VIII. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **92**, 3190 [1959].

²⁾ J. A. MACLAREN, J. Bacteriol. **63**, 233 [1952]; L. KLUNGSØYR, Acta chem. scand. **8**, 723, 1292 [1954]; W. S. McNUTT, J. biol. Chemistry **210**, 511 [1954]; G. W. E. PLAUT, ebenda **208**, 513 [1954]; G. W. E. PLAUT, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5801 [1954]; J. biol. Chemistry **211**, 111 [1954]; T. W. GOODWIN und S. PENDLINGTON, Biochem. J. **57**, 631 [1954]; E. G. BROWN, T. W. GOODWIN und S. PENDLINGTON, ebenda **61**, 37 [1955]; G. W. E. PLAUT und P. L. BROBERG, J. biol. Chemistry **219**, 131 [1956]; G. W. E. PLAUT, Symposium on Vitamin Metabolism, National Vitamin Foundation, New York, 1956, 20; W. S. McNUTT, J. biol. Chemistry **219**, 356 [1956].