

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und BERND GEIGER

Säureamid-Reaktionen, XXII<sup>1)</sup>

Synthese von Pyrimidinen mittels Tris-formamino-methans

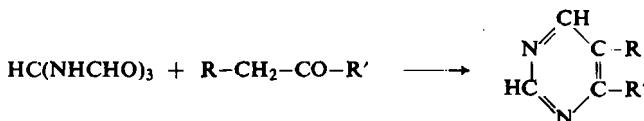
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(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 Arbeiten<sup>2-5)</sup> 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  $\text{ZnCl}_2$  dargestellt worden, allerdings in ganz geringer Ausbeute<sup>6)</sup>. 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

<sup>1)</sup> XXI. Mitteil.: H. BREDERECK, R. GOMPPER, F. EFFENBERGER, H. KECK und H. HEISE, Chem. Ber. 93, 1398 [1960], vorstehend.

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

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

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

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

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

entsteht das bereits bekannte Benzyliden-bis-formamid<sup>7)</sup>; hier steht keine CH<sub>2</sub>-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 CH<sub>2</sub>- oder CH<sub>3</sub>-Gruppe in Reaktion tritt. Durch Vergleich der Reaktionsprodukte mit bereits bekannten Verbindungen hat sich gezeigt, daß im Falle des Methyl-äthyl-ketons die CH<sub>2</sub>-Gruppe reagiert — es entsteht das 4,5-Dimethyl-pyrimidin — im Falle des Methyl-isobutyl-ketons die CH<sub>3</sub>-Gruppe, es entsteht das 4-Isobutyl-pyrimidin. Die geringere Reaktivität der CH<sub>2</sub>-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 1n NaOH versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte werden über Drierite getrocknet und über eine Kolonne destilliert.

<sup>7)</sup> 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 10 stdg. Erhitzen bei 155° im Schüttelautoklaven, Versetzen mit 1*n* NaOH, 12 stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 18.3 g (39% d. Th.), Sdp.<sub>750</sub> 141°,  $n_D^{20}$  1.4941 (Lit.<sup>2)</sup>: Sdp. 140 bis 142°,  $n_D^{20}$  1.4942).

**Pikrat:** Schmp. 131—132° (aus Methanol) (Lit.<sup>2)</sup>: 130—132°).

**4-Isobutyl-pyrimidin:** Aus 20 g (25 ccm) (0.2 Mol) *Methyl-isobutyl-keton*, 58 g (0.4 Mol) *Tris-formamino-methan*, 30 ccm Formamid und ca. 1 g *p*-Toluolsulfonsäure durch 11 stdg. Erhitzen bei 150°, Versetzen mit 1*n* NaOH, 8 stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 9.6 g (35% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 75—76°,  $n_D^{20}$  1.4824, [Lit.<sup>2)</sup>: Sdp.<sub>86</sub> (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 8 stdg. Erhitzen bei 120° und 6 stdg. Erhitzen bei 160°, Versetzen mit 1*n* NaOH, 8 stdg. Chloroformextraktion und zweimalige Destillation, Ausb. 4.5 g (17% d. Th.), Sdp.<sub>14</sub> 67°,  $n_D^{20}$  1.4835.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (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°.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (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 Phosphoroxychlorid durch 8 stdg. 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. Perlmuttartig 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 Siedestückchen 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.<sub>14</sub> 140—144°, Schmp. 66° (Lit.: Sdp.<sub>15</sub> 140—145°<sup>2)</sup>, Schmp. 66—67°<sup>3)</sup>).

**Pikrat:** Schmp. 165° (Lit.<sup>9)</sup>: 163—164°).

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

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

<sup>9)</sup> G. MORLOCK, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1957.

<sup>10)</sup> 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.<sub>14</sub> 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.<sub>750</sub> 169—171°,  $n_D^{20}$  1.5017, Schmp. 2° (Lit.<sup>5</sup>): Sdp.<sub>744</sub> 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.<sub>11</sub> 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.<sub>12</sub> 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/Eissig (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 5mal 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.<sub>12</sub> 106 bis 108°,  $n_D^{20}$  1.5386 (Lit.<sup>2</sup>): Sdp.<sub>15</sub> 108—112°).

Pikrat: Schmp. 108° (Lit.<sup>2</sup>): 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.<sub>15</sub> 153—154°, Schmp. 29—31° (Lit.<sup>5</sup>): Sdp.<sub>0.0001</sub> 62—63°, Schmp. 31—32°).

Pikrat: Schmp. 140° (aus Methanol und wenigen Tropfen Essigester) (Lit.<sup>5</sup>): 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.<sub>13</sub> 161–162°,  $n_D^{20}$  1.5861.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (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<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (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.<sub>750</sub> 123–125° (Lit.<sup>4)</sup>: 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.<sub>750</sub> 154°,  $n_D^{20}$  1.4939, Schmp. 29–30° (Lit.<sup>5)</sup>: Sdp.<sub>733</sub> 153–153.9°, Schmp. 32°.

**Pikrat:** Schmp. 140–142°.

## WOLFGANG PFLEIDERER und GOTTHARD NÜBEL

### Pteridine, IX<sup>1)</sup>

#### 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-Absorptionspektren dieser Verbindungen diskutiert.

Obwohl sehr zahlreiche Untersuchungen<sup>2)</sup> die Aufklärung des Mechanismus der Biosynthese des Riboflavins zum Inhalt haben, ist ihr genauer Verlauf auch heute

<sup>1)</sup> VIII. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 92, 3190 [1959].

<sup>2)</sup> 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].