

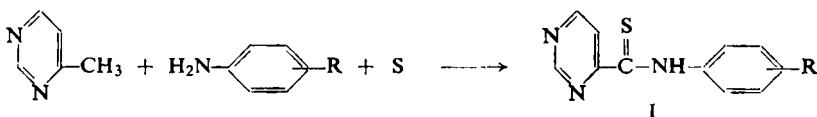
HELLMUT BREDERECK und WOLFGANG JENTZSCH
Synthese von
Imidazolinyl-, Benzimidazolyl- und Benzthiazolyl-pyrimidin

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

(Eingegangen am 10. Juni 1960)

Aus 4-Methyl-pyrimidin, Schwefel und aromatischen Aminen entstehen Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilide, die sich mit Selendioxyd zu den Pyrimidin-carbonsäure-aniliden umsetzen, mit aliphatischen 1,2-Diaminen zu Imidazolinyl-pyrimidinen und mit *o*-Phenyldiamin zum Benzimidazolyl-pyrimidin.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von 4-Methyl-pyrimidin¹⁾ haben wir auch Versuche einer katalytisch gesteuerten Luftoxydation durchgeführt. W. MATTHES und Mitarbeiter²⁾ konnten in der Reihe der Picoline den Pyridin-aldehyd-(2) und den Pyridin-aldehyd-(4) darstellen. Unsere Umsetzungen mit 4-Methyl-pyrimidin führten jedoch nicht zu dem Pyrimidin-aldehyd-(4), sondern stets zu Zersetzungsprodukten. Wir führten daher Oxydationsversuche mit elementarem Schwefel in Gegenwart aromatischer Amine unter den Bedingungen der Willgerodt-Kindler-Reaktion durch in Analogie zu den Untersuchungen von B. EMMERT und Mitarbeitern³⁾ in der Reihe der Picoline. Bei ca. 150° isolierten wir die entsprechenden Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilide (I).



Zum Unterschied von der gleichen Reaktion in der Picolin-Reihe gelingt die Umsetzung nur mit einem Überschuß an 4-Methyl-pyrimidin gegenüber dem aromatischen Amin. Während der Umsetzung färbt sich das Reaktionsgemisch dunkel und nimmt teerige Konsistenz an, die Rohprodukte sind stark verunreinigt. Die reinen Verbindungen kristallisieren in leuchtend gelben bis orangefarbenen, feinen Nadeln (Tab. 1).

Wählt man einen Überschuß an Amin, so erfolgt unter Einwirkung des Schwefels ein oxydativer Ringschluß des Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilids zum 4-[Benzthiazolyl-(2)]-pyrimidin (II).

Diese Ringschluß-Reaktion ist auf das Anilin beschränkt, mit substituierten Anilinen bleibt die Reaktion bei den Pyrimidin-thiocarbonsäure-aniliden stehen. Auch mit den üblichen oxydativen Cyclisierungsmitteln (Schwefel, Selendioxyd) ist es uns

¹⁾ H. BREDERECK, W. JENTZSCH und G. MORLOCK, Chem. Ber. 93, 2405 [1960], vorstehend.

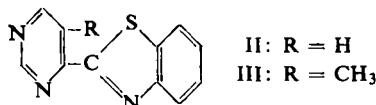
²⁾ W. MATTHES und W. SAUERMILCH, Chemiker-Ztg. 80, 475 [1956]; W. MATTHES, W. SAUERMILCH und TH. KLEIN, Chem. Ber. 84, 452 [1951].

³⁾ B. EMMERT und A. HOLZ, Chem. Ber. 87, 676 [1954]; B. EMMERT, ebenda 91, 1388 [1958]; B. EMMERT und M. GROLL, ebenda 86, 208 [1953].

Tab. 1. Übersicht über die Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilide

-pyrimidin	Anilin	Reaktionsprodukt	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C
4-Methyl-	Anilin	Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid	57	86
4-Methyl-	<i>p</i> -Toluidin	Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)- <i>p</i> -toluidid	46	135
4-Methyl-	<i>p</i> -Anisidin	Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)- <i>p</i> -anisidid	50	106
4-Methyl-	<i>m</i> -Chloranilin	Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)- <i>m</i> -chloranilid	32	112—113
4-Methyl-	<i>o</i> -Chloranilin	Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)- <i>o</i> -chloranilid	35	160
4,6-Dimethyl-	Anilin	4-Methyl-pyrimidin-thiocarbonsäure-(6)-anilid	26	98—99

nicht gelungen, die Pyrimidin-thiocarbonsäure-anilide zu den Benzthiazolyl-pyrimidinen umzusetzen. In gleicher Weise entsteht aus 4,5-Dimethyl-pyrimidin und Schwefel mit überschüssigem Anilin in geringer Ausbeute (8%) das 5-Methyl-4-[benzthiazolyl-(2)]-pyrimidin (III).



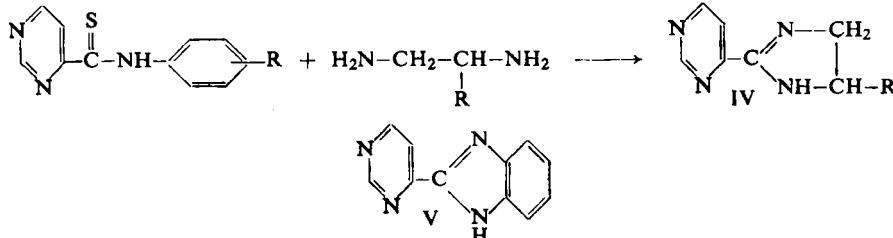
Die Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilide erwiesen sich als Schlüsselsubstanzen für eine Reihe weiterer Umsetzungen. Durch den Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff mittels Selendioxyds in siedendem Dioxan konnten wir Pyrimidin-carbonsäure-(4)-anilide darstellen (Tab. 2).

Tab. 2. Übersicht über die Pyrimidin-carbonsäure-(4)-anilide

Pyrimidin-carbonsäure-(4)-	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C
-anilid	70	101—102
- <i>m</i> -chloranilid	67	147—148
- <i>p</i> -anisidid	84	127

Die Konstitution der Pyrimidin-carbonsäure-(4)-anilide wurde durch die Synthese aus Pyrimidin-carbonsäure-(4)-ester und den entsprechenden Anilinen bewiesen.

Die Umsetzung der Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilide mit aliphatischen 1,2-Diaminen führte unter Abspaltung von Anilin und Schwefelwasserstoff in guter



Ausbeute zu 4-[Imidazolyl-(2)]-pyrimidinen (IV), mit *o*-Phenylenediamin in Phenol als saurem Katalysator zum 4-[Benzimidazolyl-(2)]-pyrimidin (V).

Damit wurden erstmals Verbindungen synthetisiert, in denen Pyrimidin mit Imidazolinen bzw. Benzimidazol verknüpft ist (Tab. 3).

Tab. 3.

Übersicht über die 4-[Imidazolyl-(2)]-pyrimidine und das 4-[Benzimidazolyl-(2)]-pyrimidin

-pyrimidin	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C
4-[Imidazolyl-(2)]-	68	129
4-[4-Methyl-imidazolyl-(2)]-	54	71 – 72
6-Methyl-4-[imidazolyl-(2)]-	gering	93 (Rohprodukt)
4-[Benzimidazolyl-(2)]-	40	229

Entsprechende Versuche waren bereits mit Picolin-thiocarbonsäure-aniliden durchgeführt worden⁴⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid: 75 g 4-Methyl-pyrimidin, 38 g Schwefel und 38 g frisch dest. Anilin werden ca. 35 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt (Steigrohr). Das Reaktionsgemisch wird mit Wasserdampf destilliert, der Rückstand nach Dekantieren des überstehenden Wassers in der Wärme 3 mal mit insgesamt 1000 ccm 3 n NaOH ausgeschüttelt. Die alkalischen Auszüge werden unter Kühlung mit so viel 3 n HCl versetzt, bis ein körniger Niederschlag entsteht, der abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen, im Exsikkator getrocknet sowie je einmal aus Petroläther und aus wenig Äthanol umkristallisiert wird. Ausb. 49 g (57% d. Th., bez. auf Anilin) feine, orangefarbene Nadeln vom Schmp. 86°. Die Analysenproben werden noch zweimal aus Petroläther und einmal aus wenig Äthanol umkristallisiert.

$C_{11}H_9N_3S$ (215.3) Ber. C 61.36 H 4.22 N 19.52 S 14.89
Gef. C 61.17 H 4.36 N 18.94 S 14.76

Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-p-toluidid: Aus 15.0 g 4-Methyl-pyrimidin, 8.7 g frisch dest. p-Toluidin und 7.5 g Schwefel, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 6 g (46% d. Th., bez. auf p-Toluidin) bräunlich-gelbe, glänzende Nadeln vom Schmp. 135° (aus Petroläther).

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229.3) Ber. C 62.85 H 4.84 N 18.33 S 13.98
Gef. C 63.21 H 5.10 N 17.79 S 13.71

Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-p-anisidid: Aus 14.1 g 4-Methyl-pyrimidin, 9.1 g p-Anisidin und 7.2 g Schwefel, wie vorstehend beschrieben. Das Rohprodukt wird feucht aus wenig Äthanol umkristallisiert, Ausb. 7.5 g (50% d. Th., bez. auf p-Anisidin), Schmp. 106°, gelbe Nadeln.

$C_{12}H_{11}N_3OS$ (245.2) Ber. C 58.77 H 4.52 N 17.14 S 13.08
Gef. C 59.00 H 4.83 N 17.27 S 13.06

Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-m-chloranilid: 15 g 4-Methyl-pyrimidin, 10 g frisch dest. m-Chloranilin und 7.5 g Schwefel werden 36 Stdn. gekocht (Steigrohr). Nach Erkalten schüttelt man das Gemisch mit ca. 250 ccm 3 n NaOH bei 70–80° (Wasserbad) portionsweise aus, säuert die alkalischen Auszüge mit Salzsäure schwach an, saugt den flockigen, orangefarbigen Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 6.3 g (32% d. Th., bez. auf m-Chloranilin) gelbe Nadeln, Schmp. 112–113°.

$C_{11}H_8ClN_3S$ (249.7) Ber. C 52.91 H 3.23 S 12.84 Gef. C 52.84 H 3.33 S 12.18

⁴⁾ F. LIONS und K. V. MARTIN, J. Amer. chem. Soc. 80, 233 [1958].

Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-o-chloranilid: Aus 15 g **4-Methyl-pyrimidin**, 10 g frisch dest. **o-Chloranilin** und 8 g **Schwefel**, wie beim Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid beschrieben. Ausb. 6.9 g (35% d. Th., bez. auf *o*-Chloranilin) orangegelbe, feine Nadeln. Schmp. 160° (aus Petroläther).

$C_{11}H_8ClN_3S$ (249.7) Ber. C 52.91 H 3.23 S 12.84 Gef. C 52.26 H 3.19 S 12.98

4-Methyl-pyrimidin-thiocarbonsäure-(6)-anilid: Aus 15 g **4,6-Dimethyl-pyrimidin**, 13 g **Schwefel** und 15 g frisch dest. **Anilin** wie vorstehend. Ausb. 8.5 g (26% d. Th., bez. auf **4,6-Dimethyl-pyrimidin**) schwach orangefarbene Nadeln, Schmp. 98–99°.

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229.3) Ber. C 62.85 H 4.83 N 18.33 S 13.98
Gef. C 62.60 H 4.88 N 18.22 S 13.75

4-[Benzthiazolyl-(2)]-pyrimidin (II): Aus 73 g **4-Methyl-pyrimidin**, 40 g **Schwefel** und 156 g frisch dest. **Anilin**, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 4.5 g rohes Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid. Der in der Natronlauge unlösliche, teerige Rückstand wird mit Wasser bis zur neutralen Reaktion durchgeknetet, in 200 ccm Essigester in der Hitze gelöst und nach Zugeben von Aktivkohle abgesaugt. Im Tiefkühlfach scheiden sich dunkel gefärbte Kristalle ab, die abgesaugt und 5 mal aus Essigester/Aktivkohle umkristallisiert werden. Ausb. 14 g (9% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 171°, Lit.⁵⁾: 173–174°.

5-Methyl-4-[benzthiazolyl-(2)]-pyrimidin (III): 15 g **4,5-Dimethyl-pyrimidin**, 7.5 g **Schwefel** und 15 g frisch dest. **Anilin** werden 24 Stdn. zum gelinden Sieden erhitzt. Dann wird mit Wasserdampf destilliert, der teerige Rückstand zunächst mit 3 n NaOH ausgeschüttelt, dann mit heißem Butylacetat. Der Butylacetat-Auszug wird mit Aktivkohle gereinigt und abgesaugt. Im Tiefkühlfach scheiden sich dunkel gefärbte Kristalle ab, die abgesaugt und aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden. Ausb. 1 g (8% d. Th.) farblose Nadelchen, Schmp. 146°.

$C_{12}H_9N_3S$ (227.3) Ber. C 63.44 H 3.99 S 14.11 Gef. C 63.64 H 4.18 S 13.42

Pyrimidin-carbonsäure-(4)-anilid: a) 4.0 g **Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid**, 1.1 g **Selendioxyd** und 50 ccm Dioxan werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; es wird zur Trockne eingetragen, mit heißem Methanol aufgenommen und vom Rückstand abgesaugt. Nach Erkalten werden die aus dem Filtrat ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 2.6 g (70% d. Th.), Schmp. 101–102°.

$C_{11}H_9N_3O$ (199.2) Ber. C 66.31 H 4.55 N 21.10 Gef. C 65.78 H 4.45 N 21.03

b) 4 g **Pyrimidin-carbonsäure-(4)-ester**, 25 ccm frisch dest. **Anilin** und 0.5 g **Anilin-hydrochlorid** werden 2 Stdn. zum Sieden erhitzt, das überschüssige Anilin wird i. Vak. vollständig abdestilliert, der Rückstand aus Petroläther und zweimal aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (42% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit vorstehender Verbindung 100°.

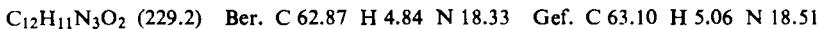
Pyrimidin-carbonsäure-(4)-m-chloranilid: 1.3 g **Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-m-chloranilid**, 0.3 g **Selendioxyd** und 20 ccm Dioxan werden 1 Stde. unter Rückfluß gekocht; es wird abgesaugt, das Filtrat mit Wasser versetzt, die ausgeschiedene Substanz abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.85 g (67% d. Th.) farblose Nadeln, Schmp. 147–148°.

$C_{11}H_8ClN_3O$ (233.6) Ber. C 56.54 H 3.45 Cl 15.18 N 17.99
Gef. C 56.29 H 3.75 Cl 15.26 N 17.83

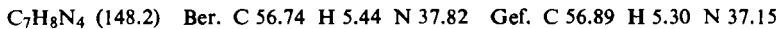
Pyrimidin-carbonsäure-(4)-p-anisidid: 5.0 g **Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-p-anisidid**, 1.6 g **Selendioxyd** und 75 ccm Dioxan werden 30 Min. unter Rückfluß gekocht; das Lösungsmittel

⁵⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. HERLINGER, Chem. Ber. 91, 2832 [1958].

wird vollständig abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (84 % d. Th.) hellgelbe, glänzende Nadeln, Schmp. 127°.



4-[Imidazolyl-(2)]-pyrimidin: a) 9.0 g *Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid* und 4.8 g Äthylendiamin werden 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Erkalten wird das Gemisch in wenig heißem Benzol aufgenommen und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Im Kühlschrank scheiden sich allmählich 4.2 g (68 % d. Th.) farblose Blättchen ab, Schmp. 129°. Die Analysenproben werden aus Benzol/Petroläther mit aktivem Aluminiumoxyd und Aktivkohle umkristallisiert.



b) Aus 1.5 g *Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-o-chloranilid* und 1.0 g Äthylendiamin, wie vorstehend beschrieben. Schmp. 127°, Misch-Schmp. mit der unter a) dargestellten Verbindung ohne Depression, Rohausb. 0.7 g (78 % d. Th.).

Pikrat: Schmp. 244–246° (aus Äthanol).

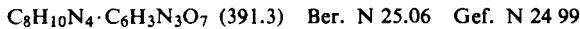


4,4'-Dichlor-diphenyldisulfimidsalz: Schmp. 220–221° (aus absol. Äthanol).

4-[4-Methyl-imidazolyl-(2)]-pyrimidin: Aus 12 g *Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid* und 5 g 1,2-Propylenediamin, wie vorstehend beschrieben. Reaktionstemperatur 100–120°, Ausb. 4.8 g (54 % d. Th.), Schmp. 71–72° (aus Benzol/Petroläther mit aktivem Aluminiumoxyd und Aktivkohle).



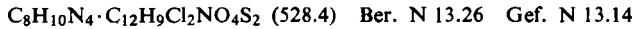
Pikrat: Schmp. 229–231° (aus Äthanol).



6-Methyl-4-[imidazolyl-(2)]-pyrimidin: Aus 1.0 g *6-Methyl-pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid* und 0.5 g Äthylendiamin, wie vorstehend beschrieben. Geringe Ausb., Schmp. 93° (Rohprodukt).



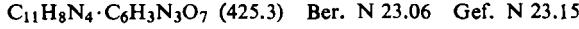
Aus der Mutterlauge, nach Einengen zur Trockne, Aufnehmen in Äther und Fällen mit äther. Dichlor-diphenyldisulfimidsalz-Lösung wird das 4,4'-Dichlor-diphenyldisulfimidsalz vom Schmp. 173° (aus Äthanol) gewonnen.



4-[Benzimidazolyl-(2)]-pyrimidin (V): 8 g *Pyrimidin-thiocarbonsäure-(4)-anilid*, 4.5 g *o-Phenylenediamin* und 60 g Phenol werden 5 Stdn. auf 140–150° erhitzt, das Phenol wird i. Vak. vollständig abdestilliert, der Rückstand aus Benzol mit aktivem Aluminiumoxyd und Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (40 % d. Th.), farbloses, amorphes Pulver, Schmp. 229°.



Pikrat: Schmp. 228–229° (aus Äthanol).



4,4'-Dichlor-diphenyldisulfimidsalz: Schmp. 208° (aus Äthanol).