

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und GERHARD MORLOCK

Formamid-Reaktionen, VIII<sup>1)</sup>

EINE NEUE PYRIMIDIN-SYNTHESE<sup>2)</sup>

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

(Eingegangen am 23. Januar 1957)

*Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. B. Helferich,  
zu seinem 70. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet*

Aus  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen,  $\beta$ -Ketoacetalen,  $\beta$ -Alkoxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonylverbindungen und ihren Acetalen,  $\beta$ -Amino-,  $\beta$ -Dialkylamino-,  $\beta$ -Acetoxy- sowie  $\beta$ -Chlor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen erhält man durch Umsetzung mit Formamid bei 150–200° in guten Ausbeuten Pyrimidine, die in Stellung 2 unsubstituiert sind. Auch das Pyrimidin selbst ist nach dieser Methode bequem zugänglich geworden. An Stelle der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen lassen sich auch ihre Natriumsalze einsetzen. —  $\beta$ -Keto-nitrile und  $\beta$ -Keto-ester geben 4-Amino- bzw. 4-Hydroxy-pyrimidine.

Die Synthese von Pyrimidinen wurde bisher durchgeführt entweder durch Umsetzung von Amidinen mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen oder durch Umwandlungen von Hydroxy-, Amino- oder Mercapto-pyrimidinen, die ihrerseits aus  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen und Harnstoff, Guanidin oder Thioharnstoff zugänglich sind. Für den speziellen Fall der in Stellung 2 unsubstituierten Pyrimidine wurde nur der zweite Weg beschritten; die Ausbeuten waren jedoch mäßig. Unter Verwendung von Formamidin ist die Synthese des 4-Amino-5-cyan-pyrimidins<sup>3)</sup> und des 4,6-Dihydroxy-pyrimidins<sup>4)</sup> durchgeführt worden.

Auch Formamid wurde in einzelnen Fällen zur Darstellung von Pyrimidinen herangezogen. So beschreibt M. REICH<sup>5)</sup> die Bildung des 4-Phenyl-pyrimidins aus Formamid und Acetophenon, ohne Angabe der Ausbeute. Beim Erhitzen des Benzylcyanids mit Formamid entsteht das 4-Amino-5-phenyl-pyrimidin<sup>6)</sup>. Malondiamid liefert mit Formamid in Gegenwart von Natriumalkoholat das 4,6-Dihydroxy-pyrimidin<sup>7)</sup>.

Unsere Untersuchungen über die Reaktionsmöglichkeiten des Formamids wiesen nun den Weg zu einer neuen, bequemen Synthese der in Stellung 2 unsubstituierten Pyrimidine:  $\beta$ -Diketone und  $\beta$ -Ketoaldehyde lassen sich, wenn man ihre Enolform

<sup>1)</sup> VII. Mittell.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und H. SEIZ, Liebigs Ann. Chem. **604**, 178 [1957].

<sup>2)</sup> Vorläufige Mittell.: Angew. Chem. **68**, 151 [1956].

<sup>3)</sup> J. BADDILEY, B. LYTHGOE und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] **1943**, 386.

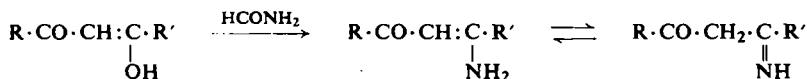
<sup>4)</sup> G. W. KENNER, B. LYTHGOE, A. R. TODD und A. TOPHAM, J. chem. Soc. [London] **1943**, 388.

<sup>5)</sup> Mh. Chem. **25**, 973 [1904]; C. **1904** II, 1598.

<sup>6)</sup> W. H. DAVIES und H. A. PIGGOTT, J. chem. Soc. [London] **1945**, 347.

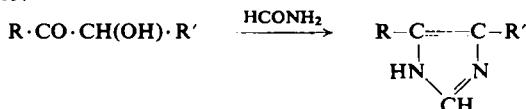
<sup>7)</sup> D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2312.

betrachtet, als vinylenhomologe Carbonsäuren auffassen. In Analogie zur Darstellung der Amide aus den Carbonsäuren<sup>8)</sup> schien daher folgende Reaktion denkbar:

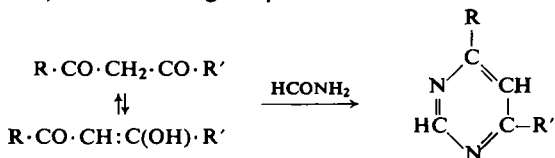


In der Tat ließ sich zeigen, daß bei der Umsetzung von Benzoylacetone mit einem Überschuß an Formamid (schwaches Sieden) Benzoylacetoneimid in ca. 50-proz. Ausbeute entsteht. Aus Dibenzoylmethan erhielten wir bei 150–160° Dibenzoylmethanimid in ebenfalls ca. 50-proz. Ausbeute. Da die Zersetzung des Formamids in Kohlenoxyd und Ammoniak erst oberhalb von 160° merklich einsetzt, glauben wir, daß das Formamid selbst, und nicht gebildetes Ammoniak die Umsetzung bewirkt (s. u.). In Butylglykol (Glykolmonobutyläther) (Sdp. 171°) als Lösungsmittel konnten wir beim Erhitzen zum Sieden das Benzoylacetoneimid in 70-proz. Ausbeute gewinnen.

Nach unseren früheren Untersuchungen<sup>9)</sup> entstehen bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Hydroxy- bzw.  $\alpha$ -Aminoketonen mit Formamid bei Siedetemperatur in guten Ausbeuten Imidazole:

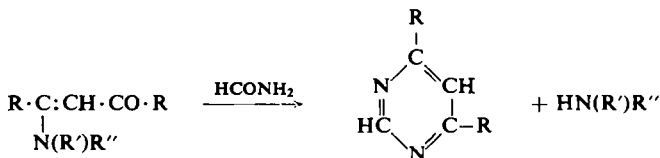


In analoger Reaktion erhielten wir jetzt aus den als  $\beta$ -Hydroxy- bzw.  $\beta$ -Amino- $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Ketone aufzufassenden  $\beta$ -Diketonen bzw.  $\beta$ -Imino-ketonen und Formamid (im Überschuß) bei Umsetzungstemperaturen von 180–200° 4,6-disubstituierte Pyrimidine:



Die Ausbeuten lagen zwischen 35 und 50%. Die Umsetzung ließ sich auch in einem Lösungsmittel durchführen. So erhielten wir aus Benzoylacetone, Formamid und Butylglykol (Mol.-Verhältnis 1:4:6) im Einschlußrohr bei 220–230° das 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin in 60-proz. Ausbeute.

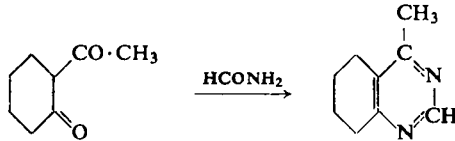
Vom theoretischen Standpunkt aus gesehen ist es interessant, daß auch *N*-mono- und *N,N*-disubstituierte Aminoketone eingesetzt werden können, die aus den Nalzen der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen mit den Aminhydrohalogeniden zugänglich sind. Im Verlauf der Umsetzung mit Formamid wird also der Aminrest gegen die  $\text{NH}_2$ -Gruppe ausgetauscht, was einer Umamidierung gleichkommt.



<sup>8)</sup> S. SUGASAWA, Japan. Pat. 154079; C. A. 43, 3452 [1949].

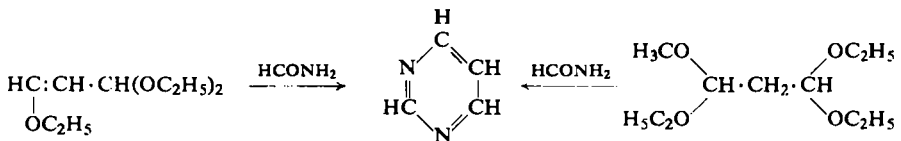
<sup>9)</sup> H. BREDERECK und G. THEILIG, Chem. Ber. 86, 88 [1953].

Als störende Nebenreaktion der neuen Pyrimidin-Synthese sehen wir die Säurespaltung der  $\beta$ -Diketone an. Bei 2-substituierten 1,3-Diketonen wird sie allem Anschein nach zur Hauptreaktion; Pyrimidine konnten wir hier bei der Umsetzung mit Formamid nicht isolieren. Aus 1-Methyl-1-benzoyl-aceton entstand Benzamid in 65-proz. Ausbeute. Jedoch erhält man Pyrimidine, wenn die eine CO-Gruppe in einen Ring eingebaut ist. Aus 2-Acetyl-cyclohexanon konnte so z. B. das 4-Methyl-5,6-tetramethylen-pyrimidin gewonnen werden.



Die Umsetzung der  $\beta$ -Ketoaldehyde bereitet infolge ihrer geringen Beständigkeit zunächst Schwierigkeiten. Aus Benzoylacetaldehyd konnten wir z. B. das 4-Phenylpyrimidin nur in sehr geringer Ausbeute erhalten. Es gelingt jedoch, durch Schutz der Aldehydgruppe zu guten Pyrimidinausbeuten zu gelangen. Einmal kann man von den Na-Salzen der  $\beta$ -Ketoaldehyde ausgehen und sie, gelöst in Formamid, zu einem siedenden Gemisch von Formamid und Ammoniumchlorid zutropfen lassen (diese Art der Umsetzung läßt sich auch bei den  $\beta$ -Diketonen anwenden und erlaubt die direkte Umsetzung der bei ihrer Darstellung anfallenden Na-Salze), zum anderen kann man die Acetale für die Reaktion einsetzen. Auch in diesem Falle empfiehlt sich der Zusatz von Ammoniumchlorid oder Ammoniumformiat und evtl. von etwas Wasser.

Bei dem für die Synthese des Pyrimidins erforderlichen Malondialdehyd bestehen zwei Möglichkeiten der Stabilisierung: einmal in Form eines Enoläther-acetals, z. B. des  $\beta$ -Äthoxy-acrolein-diäthylacetals, zum anderen in Form eines Tetraacetals, z. B. des 1-Methoxy-1.3.3-triäthoxy-propans. Beide Verbindungen ergaben mit Formamid Pyrimidin. Während die erste Verbindung nur eine 20-proz. Ausbeute ergab (wobei allerdings ein unreines Ausgangsprodukt verwendet wurde), erhielten wir, ausgehend von dem Tetraacetal, Pyrimidin in einer Ausbeute von 65%.



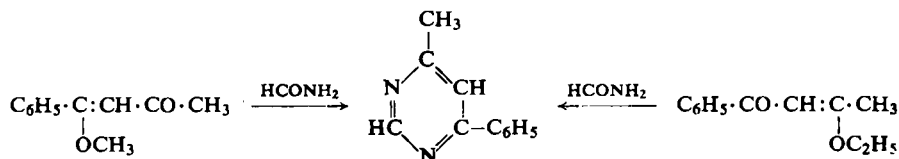
Da das Tetraacetal aus Methyl-vinyläther und Orthoameisensäureester leicht zugänglich ist<sup>10)</sup> und ein käufliches Produkt<sup>11)</sup> darstellt, liegt nunmehr eine außerordentlich einfache Methode zur Darstellung des Pyrimidins vor.

Die in den vorstehend beschriebenen Versuchen eingesetzten Na-Salze der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen lassen sich als vinylenhomologe Salze der Carbonsäuren, die Enol-

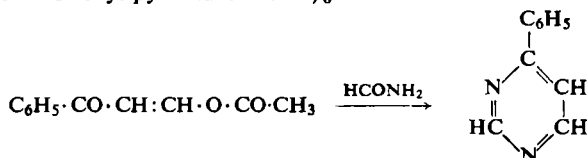
<sup>10)</sup> F. G. YOUNG, Amer. Pat. 2556312 [1949]; C. A. 46, 1031i [1952]. Vgl. Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. VII/1, S. 118 (G. Thieme, Stuttgart 1954).

<sup>11)</sup> KAY-FRIES CHEMICALS, INC., New York.

äther-acetale als vinylenhomologe Orthoester auffassen. Es war daher nicht überraschend, daß auch die  $\beta$ -Alkoxy-vinylketone als vinylenhomologe Ester beim Erhitzen mit Formamid in Pyrimidine übergangen. Bei dieser Umsetzung ist die Stellung der Alkoxygruppe von Bedeutung: So erhielten wir aus dem Methyl- $[\beta$ -methoxy-styryl]-keton das 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin in 20-proz., aus dem Phenyl- $[\beta$ -äthoxy-propenyl]-keton dagegen in 40-proz. Ausbeute.:

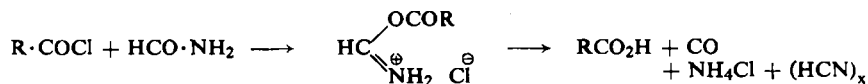


Die Reihe der als Ausgangssubstanzen geeigneten vinylenhomologen Carbonsäurederivate läßt sich fortführen durch die als vinylenhomologe Säureanhydride aufzufassenden  $\beta$ -Acyloxy-vinylketone, die aus den Na-Salzen der  $\beta$ -Ketoaldehyde und Acylchloriden, z. B. Acetylchlorid erhältlich sind. So erhält man aus Benzoylvinylnacetat und Formamid 4-Phenyl-pyrimidin mit 45% Ausbeute.



Mit dieser Umsetzung steht ein weiteres Verfahren zur Umgehung der unbeständigen  $\beta$ -Ketoaldehyde zur Verfügung.

Frühere Untersuchungen<sup>12)</sup> hatten gezeigt, daß Carbonsäurechloride mit Formamid nach folgendem Schema reagieren:



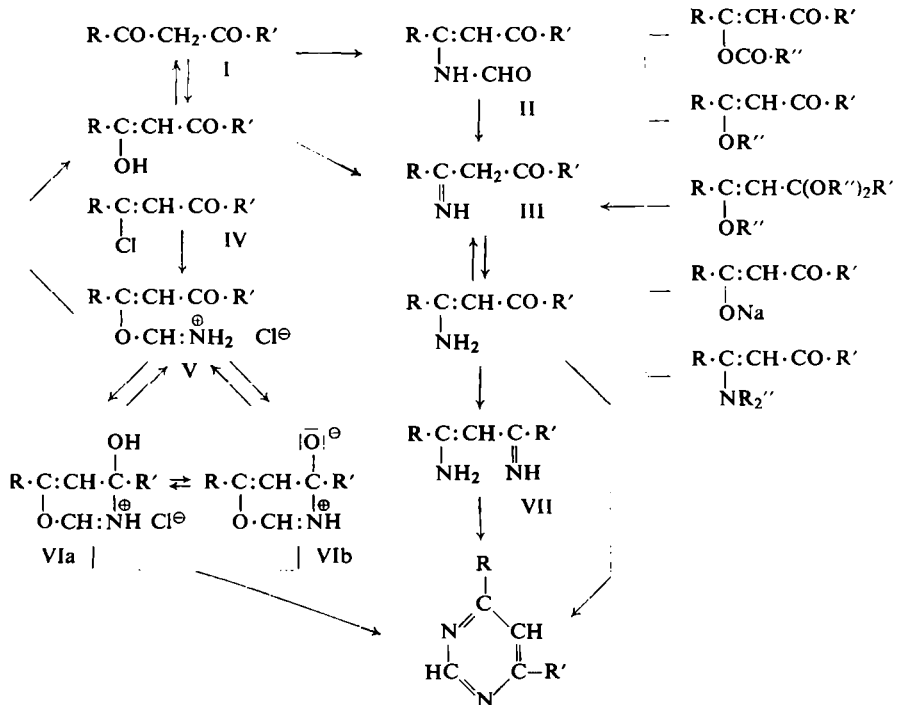
Bei der Übertragung dieser Reaktion auf  $\beta$ -Chlor- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, d. h. vinylenhomologe Carbonsäurechloride, war zu erwarten, daß intermediär die  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen entstehen, die dann sofort über die Imine in die Pyrimidine übergehen würden. Die Versuche zeigten, daß tatsächlich auf diesem Wege Pyrimidine in Ausbeuten bis zu 60% erhalten werden können. Damit steht ein weiteres einfaches Verfahren zur Verfügung, dem sogar von allen die größte Anwendungsbreite zukommen dürfte. Die ungesättigten  $\beta$ -Chlorketone sind leicht aus Acetylenen und Säurechloriden in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhältlich. Überraschenderweise stellte sich heraus, daß diese Umsetzung schon bei ca. 150° gelingt, wenn auch bei höherer Temperatur (leichtes Sieden des Formamids) die Ausbeuten besser werden. Damit konnte die Annahme des alleinigen intermediären Auftretens der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen nicht mehr aufrechterhalten werden, da diese Substanzen, wie oben angeführt, erst mit siedendem Formamid reagieren. Eine Erklärung für

<sup>12)</sup> H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. THEILIG, Chem. Ber. 87, 538 [1954].

diese Erscheinung ist vielleicht möglich, wenn man annimmt, daß der zu erwartende Iminoester (V) in die Umsetzung eingreift und durch die Vorbildung eines Oxazinringes den Pyrimidinringschluß erleichtert (s. u.).

Um den Anwendungsbereich der neuen Pyrimidinsynthese abzugrenzen, setzten wir auch  $\beta$ -Keto-nitril und  $\beta$ -Keto-ester mit Formamid in der Siedehitze um. Es entstand aus der Iminoverbindung des Benzoyl-acetonitrils das 4-Amino-6-phenyl-pyrimidin in guter, aus Benzoylessigsäure-äthylester das 4-Hydroxy-6-phenyl-pyrimidin dagegen nur in geringer Ausbeute. Es hat bis jetzt den Anschein, als reagierten derartige  $\beta$ -Ketoverbindungen weniger gut mit Formamid als die oben angeführten. Versuche, eine Umsetzung der  $\beta$ -Dicarbonylverbindung mit Acetamid zu erreichen, schlugen fehl. Mit der Untersuchung der Reaktion von  $\beta$ -Chlor-vinylketonen mit höheren Säureamiden sind wir beschäftigt.

Nachstehend soll versucht werden, den Ablauf der Umsetzungen an Hand eines Reaktionsschemas zusammenfassend zu deuten:



Bei der Darstellung der Pyrimidine aus  $\beta$ -Diketonen (I) nehmen wir  $\alpha, \beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Aminoketone (=  $\beta$ -Iminoketone) (III) als Zwischenprodukte an. Diese Verbindungen konnten wir unter bestimmten Arbeitsbedingungen in befriedigender Ausbeute isolieren. Ihre Bildung kann sich sowohl aus I und Ammoniak, als auch aus I und Formamid über das instabile Formaminoketon II vollziehen. In Anbetracht der größeren Reaktionsfähigkeit des Ammoniaks dürfte bei höheren Temperaturen (180 bis 200°), bei denen direkt Pyrimidine erhalten werden, die erste Reaktionsweise über-

wiegen, bei den zur Isolierung der Iminoketone erforderlichen Arbeitsbedingungen jedoch der zweite Reaktionsweg.

Aus dem Chlorketon IV kann das Pyrimidin entweder über den Iminoester V und das Hydroxy-oxazin VIa entstehen (es sei an den ähnlichen Übergang der  $\alpha$ -Chlorketone in Oxazole und Imidazole erinnert<sup>13)</sup>), oder über den Imincester V und das  $\beta$ -Diketon I. Man darf wohl annehmen, daß bei tieferer Temperatur der erstgenannte Weg bevorzugt beschritten wird, bei höherer dagegen zunehmend der zweite. An Stelle des Hydroxy-oxazins VIa als Vorstufe des Pyrimidins kann man auch ein lockeres Addukt, z. B. VIb, annehmen.

Der Umsetzungsverlauf der übrigen Verbindungen bedarf keiner eingehenden Erläuterungen. Das Iminoketon III erweist sich als Schlüsselsubstanz der gesamten Reaktionen. Aus dem Na-Salz von  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, aus  $\beta$ -Dicarbonyl-acetalen,  $\beta$ -Alkoxy-,  $\beta$ -Acetoxy- und  $\beta$ -Dialkylamino- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Dicarbonylverbindungen ist intermediär die Entstehung des Ketons III anzunehmen. Für seine Umwandlung in das Pyrimidin besteht einerseits die Möglichkeit eines direkten Ring-schlusses mit Formamid, andererseits die intermediäre Bildung des Amino-ketims VII mittels Ammoniaks.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### Allgemeines

Die  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen und ihre im theoretischen Teil beschriebenen Derivate wurden im allgemeinen mit etwa zehnfachem Überschuß an Formamid durch Erhitzen auf 180–200° umgesetzt. Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische ist bei den einzelnen Verbindungen beschrieben. — Die  $\beta$ -Chlor- $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketone wurden (wenn nichts anderes angegeben) durch Addition der entsprechenden Säurechloride an Acetylen bzw. Phenyl- oder Butyl-acetylen dargestellt<sup>14)</sup>. Soweit diese Verbindungen noch nicht bekannt waren, sind Ausb., Sdp. und Cl-Analyse angegeben.

### Pyrimidin

a) 20 g *1-Methoxy-1.3.3-triäthoxy-propan* ließ man während ca. 6 Stdn. zu einem Gemisch aus 100 g *Formamid*, 20 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser bei 180–190° zutropfen. Es wurde 2 Stdn. weiter erhitzt und dabei der Alkohol über eine Kolonne abdestilliert. Nach Verdünnen mit Natronlauge wurde 30 Stdn. mit Chloroform extrahiert, das Chloroform über Natriumsulfat getrocknet und über eine Kolonne destilliert. Das Pyrimidin wurde durch wiederholte Destillation gereinigt. Ausb. 5.5 g (65% d. Th.), Sdp. 124–126°. Lit.<sup>15)</sup>: 124°.

b) Aus 10 g  $\beta$ -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal<sup>16)</sup> durch Zutropfen in 2 Stdn. zu 100 g *Formamid*, 5 g Ammoniumchlorid und 3 ccm Wasser bei 180°. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 0.8 g (20% d. Th.). Sdp. 126–130°,  $n_D^{20}$  1.4960. *Pikrat*, Schmp. 153–156°. Lit.<sup>15)</sup>: 156°.

### 4-Methyl-pyrimidin

a) Aus 20 g  $\beta$ -Keto-butyr-aldehyd-dimethylacetal<sup>17)</sup>, gelöst in 50 g *Formamid*, durch Zutropfen in 5 Stdn. zu 80 g *Formamid*, 10 g Ammoniumchlorid und 3 ccm Wasser bei 180 bis

<sup>13)</sup> H. BREDERECK und R. GOMPPER, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

<sup>14)</sup> S. dazu Org. Synthesen, Bd. 32, S. 27.

<sup>15)</sup> S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1525 [1889].

<sup>16)</sup> L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. 36, 3668 [1903].

<sup>17)</sup> Die Verbindung wurde uns freundlicherweise von den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS zur Verfügung gestellt.

190°. Es wurde noch 2 Stdn. erhitzt und nach Verdünnen mit Natronlauge 15 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Reinigung erfolgte durch Destillation. Ausb. 10 g (70% d. Th.). Sdp. 140–142°. Lit.<sup>15)</sup>: 141–143°.

b) 12 g *Methyl- $[\beta$ -dimethylamino-vinyl]-keton*<sup>18)</sup>, gelöst in 30 g Formamid, ließ man zu 100 g *Formamid*, 15 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser in 5 Stdn. zutropfen. Aufarbeitung wie oben; das Pyrimidin konnte nur durch Destillation an der Drehbandkolonne von Nebenprodukten gereinigt werden. Ausb. 5 g (40% d. Th.). Sdp.<sub>77</sub> 75°.

c) Aus 6 g *Acetylacetaldehyd-enoläthyläther*<sup>19)</sup>, gelöst in 10 g Formamid, durch Zutropfen in 2 Stdn. zu 80 g *Formamid*, 10 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser bei 180°. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 2.5 g (40% d. Th.). Sdp. 138–144°.

d) Aus 36 g *Methyl- $[\beta$ -chlorvinyl]-keton* durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 110 g *Formamid* bei 180°. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 13 g (40% d. Th.), Sdp.<sub>760</sub> 138–142°.  $n_D^{22}$  1.4942, Lit.: 1.4936. *Pikrat*, Schmp. 130–132°, Lit.<sup>15)</sup>: 131–133°.

*4-Äthyl-pyrimidin*: Aus 36 g *Äthyl- $[\beta$ -chlorvinyl]-keton* durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 100 g *Formamid* und 2 ccm Wasser bei 180°. Es wurde noch 1 Stde. erhitzt und wie Methylpyrimidin aufgearbeitet. Sdp.<sub>15</sub> 52–58°, Sdp.<sub>760</sub> 158–159°. Ausb. 18.5 g (55% d. Th.). Destillation an Drehbandkolonne: Sdp.<sub>75</sub> 89–90°,  $n_D^{20}$  1.4928.



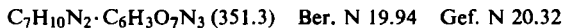
*Pikrat*, Schmp. (aus Methanol) 85–87°.



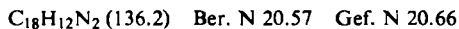
*4-Propyl-pyrimidin*: Aus 20 g *Propyl- $[\beta$ -chlorvinyl]-keton* durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 120 g *Formamid* bei 180°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt und nach Verdünnen mit Natronlauge mit Äther ausgeschüttelt und das Propylpyrimidin durch Destillation gereinigt. Sdp.<sub>12-15</sub> 82–88°, Sdp.<sub>760</sub> 175–178°. Ausb. 9 g (60% d. Th.). Destillation an Drehbandkolonne: Sdp.<sub>50</sub> 94–95°,  $n_D^{20}$  1.4883.



*Pikrat*, Schmp. 88–89°.



*4-Isobutyl-pyrimidin*: Aus 36 g *Isobutyl- $[\beta$ -chlorvinyl]-keton* durch Zutropfen in 7 Stdn. zu 120 g *Formamid* bei 180°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt und wie Propylpyrimidin aufgearbeitet. Sdp.<sub>15</sub> 84–90°, Sdp.<sub>760</sub> 178–182°. Ausb. 13 g (60% d. Th.). Destillation an Drehbandkolonne: Sdp.<sub>86</sub> 116–117°,  $n_D^{20}$  1.4820.



#### 4.6-Dimethyl-pyrimidin

a) Aus 20 g *Acetylaceton*, gelöst in 30 g Formamid, durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 80 g *Formamid* und 2 ccm Wasser bei 180–190°. Es wurde noch 2 Stdn. erhitzt, mit Natronlauge verdünnt und 10 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Die Reinigung erfolgte durch Destillation. Ausb. 7.5 g (35% d. Th.), Sdp. 158–162°. Lit.<sup>15)</sup>: 159°.

b) Aus 15 g *Acetylaceton-imid* durch Erhitzen mit 120 g *Formamid* in 4 Stdn. zum leichten Sieden. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 4 g (25% d. Th.). Sdp. 159–162°.

<sup>18)</sup> E. BENARY, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1574 [1930].

<sup>19)</sup> R. KAUSHAL, J. Indian chem. Soc. 20, 53 [1943]; C. A. 37, 6647 [1943].

c) Aus 10 g *Acetylaceton-mono-methylimid*<sup>20)</sup>, gelöst in 20 g Formamid, durch Zutropfen in 4 Stdn. zu 80 g *Formamid*, 20 g Ammoniumformiat und 3 ccm Wasser bei 180°. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 2.5 g (25% d. Th.). Sdp.<sub>760</sub> 159–162°.

*Pikrat*, Schmp. 145–146°, Lit.<sup>15)</sup>: 142–143°.

*4-Methyl-6-n-butyl-pyrimidin*: Aus 15 g *Methyl-[\beta-chlor-\beta-butyl-vinyl]-keton* (dargestellt durch Addition von Acetylchlorid an Butylacetylen. Ausb. 48%, Sdp.<sub>14</sub> 92–96°, Analyse Cl: Ber. 22.13, Gef. 22.29), im selben Volumen Petroläther gelöst, durch Zutropfen zu 100 g *Formamid*, 20 g Ammoniumformiat in 5 Stdn. bei 180–190°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erwärmt, mit Natronlauge verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Reinigung erfolgte durch Destillation. Sdp.<sub>12-15</sub> 88–98°. Ausb. 8.5 g (60% d. Th.). Destillation an Drehbandkolonne: Sdp.<sub>17</sub> 99–100°,  $n_D^{21}$  1.4848.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (150.2) Ber. C 71.95 H 9.39 N 18.65 Gef. C 71.44 H 9.67 N 18.66

#### *4-Phenyl-pyrimidin*

a) Aus 15 g *Benzoylacetaldehyd-natrium* durch Zugabe in kleinen Portionen während 3 Stdn. zu 100 g *Formamid*, 15 g Ammoniumformiat und 3 ccm Wasser bei 180–190°. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt und nach Eingießen in verd. Natronlauge in Chloroform aufgenommen und durch Destillation gereinigt. Ausb. 6 g (38% d. Th.).

b) Aus 10 g *Benzoylvinyllacetat*<sup>21)</sup> durch Zugabe in kleinen Portionen in 5 Stdn. zu 100 g *Formamid*, 10 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser bei 180°. Aufarbeitung erfolgte wie oben. Ausb. 4.3 g (45% d. Th.).

c) Aus 10 g *Phenyl-[\beta-dimethylamino-vinyl]-keton*<sup>18)</sup> durch Zugabe in kleinen Portionen in 3 Stdn. zu 100 g *Formamid*, 10 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser bei 180°. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 6.5 g (65% d. Th.).

d) Aus 12 g *Phenyl-[\beta-diäthylamino-vinyl]-keton*<sup>21)</sup> analog vorst. Umsetzung. Ausb. 6 g (60% d. Th.).

e) Aus 5 g *Phenyl-[\beta-chlor-vinyl]-keton*<sup>22)</sup> durch Erhitzen in 80 g *Formamid*, 8 Stdn. auf 160–170°. Aufarbeitung wie oben. Ausb. 1.8 g (38% d. Th.). Sdp.<sub>15</sub> 140–145°. Schmp. (aus Petroläther) 61–62°. Lit.<sup>23)</sup>: 61–62°.

#### *4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin*

a) Aus 24 g *Benzoylacetone* durch Erhitzen mit 80 g *Formamid* 3 Stdn. zum kräftigen Sieden. Nach Eingießen in verd. Natronlauge wurde mit Äther ausgeschüttelt und das Pyrimidin durch Destillation gereinigt. Ausb. 7.2 g (29% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 148–158°. Lit.<sup>24)</sup>: Sdp.<sub>11</sub> 142–150°.

b) Aus 8 g *Benzoylacetone* und 9 g *Formamid*, gelöst in 35 g Butylglykol, durch 8 Stdn. Erhitzen im Rohr auf 220–240° unter Zusatz von 20 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. (Das Rohr muß vor dem Öffnen in Aceton-Trockeneis gekühlt werden.) Das Lösungsmittel wurde i. Vak. verdampft, der Rückstand destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 146–152°. Ausb. 5 g (60% d. Th.).

c) Aus 18 g *Benzoylacetone-natrium*, gelöst in 80 g *Formamid*, durch Zutropfen in 3 Stdn. zu 80 g *Formamid* und 20 g Ammoniumchlorid bei 190°. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 6.5 g (35% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 145–150°.

20) E. KNOEVENAGEL und W. RUSCHHAUPT, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 1030 [1898].

21) G. P. HAGER und HANKER, J. Amer. pharmac. Assoc. **44**, 138 [1955].

22) A. N. NESMEYANOV, N. K. KOCHETKOV und M. I. RYBINSKAYA, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. **1954**, 637; C. A. **49**, 10838f [1955].

23) B. LYTHGOE und L. S. RAYNER, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2323.

24) T. D. HEYES und J. C. ROBERTS, J. chem. Soc. [London] **1951**, 328.



d) Aus 12 g *Benzoylacetone-imid* durch Erhitzen zum leichten Sieden mit 50 g *Formamid* während 3 Stdn.; Aufarbeitung wie oben. Ausb. 4.4 g (36% d. Th.). Sdp.<sub>15</sub> 148–155°.

e) Aus 5 g *Benzoylacetone-acetimid*<sup>25)</sup> durch Erhitzen zum leichten Sieden mit 50 g *Formamid* während 6 Stdn.; Aufarbeitung wie oben. Ausb. 1.2 g (25% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 144–148°.

f) Aus 23 g *Methyl-[\beta-methoxy-\beta-phenyl-vinyl]-keton*<sup>26)</sup> durch Zutropfen in 2 Stdn. zu 100 g *Formamid*, 25 g Ammoniumformiat und 3 ccm Wasser bei 190°. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erwärmt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 4.5 g (20% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 142–152°.

g) Aus 19 g *Phenyl-[\beta-äthoxy-\beta-methyl-vinyl]-keton*<sup>27)</sup> durch Umsetzung, wie unter f) beschrieben. Ausb. 7 g (40% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 142–148°.

h) Aus 26 g *Methyl-[\beta-chlor-\beta-phenyl-vinyl]-keton* (dargestellt durch Addition von Acetylchlorid an Phenylacetylen. Ausb. 50%, Sdp.<sub>12</sub> 145–150°, Lit.<sup>28)</sup>: 132–138°/12 Torr) durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 100 g *Formamid* bei 180°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 14 g (60% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 146–148°. Schmp. (aus Petroläther) 45–48°, Lit.<sup>29)</sup>: 45–46°. *Pikrat*, Schmp. 203–204°; *Hydrochlorid*, Schmp. 236°.

#### 4-Äthyl-6-phenyl-pyrimidin

a) Aus 18 g *Propionylacetophenon* durch Erhitzen mit 80 g *Formamid* während 5 Stdn. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin. Ausb. 4.0 g (22% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 161–166°.

b) Aus 23 g *Äthyl-[\beta-chlor-\beta-phenyl-vinyl]-keton* (dargestellt durch Addition von Propionylchlorid an Phenylacetylen, Ausb. 37%, Sdp.<sub>12</sub> 155–160°, Analyse Cl: Ber. 18.25, Gef. 18.53,  $n_D^{22}$  1.5765) durch Zutropfen in 5 Stdn. zu 100 g *Formamid* bei 180°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 9 g (42% d. Th.). Sdp.<sub>12</sub> 162–165°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub> (184.2) Ber. C 78.2 H 6.5 N 15.2 Gef. C 78.83 H 6.7 N 15.34

*Pikrat*, Schmp. (aus Methanol) 185–187°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (413.3) Ber. N 16.95 Gef. N 16.66

4-Propyl-6-phenyl-pyrimidin: Aus 27 g *Propyl-[\beta-chlor-\beta-phenyl-vinyl]-keton* (dargestellt durch Addition von Butyrylchlorid an Phenylacetylen, Ausb. 70%, Sdp.<sub>12</sub> 165–170°,  $n_D^{22}$  1.5670; Cl Ber. 17.05; Cl Gef. 17.30) durch Zutropfen in 6 Stdn. zu 100 g *Formamid* bei 170–180°. Es wurde noch 1 Stde. weiter erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Sdp.<sub>12-15</sub> 172 bis 176°. Ausb. 12.5 g (50% d. Th.). Destillation an Drehbandkolonne Sdp.<sub>20</sub> 175–177°,  $n_D^{20}$  1.5842.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (198.3) Ber. C 78.75 H 7.12 N 14.13 Gef. C 78.37 H 7.21 N 14.79

*Pikrat*, Schmp. (aus Methanol) 164–166°.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (427.8) Ber. N 16.39 Gef. N 16.20

#### 4,6-Diphenyl-pyrimidin

a) Aus 16 g *Dibenzoylmethan* und 120 g *Formamid* durch 6 stdg. Erhitzen zum leichten Sieden. Die beim Einrühren des Reaktionsgemisches in Wasser anfallende kristalline Substanz wurde abgesaugt, in heißem Alkohol gelöst und mit Wasser ausgefällt. Ausb. 5.2 g (32% d. Th.).

<sup>25)</sup> E. BENARY, Ber. dtsh. chem. Ges. **60**, 1834 [1927].

<sup>26)</sup> Nach S. RUHEMANN und E. R. WATSON, J. chem. Soc. [London] **85**, 464 und 1180 [1904].

<sup>27)</sup> L. CLAISEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 3909 [1907].

<sup>28)</sup> V. N. BELOV, T. A. RUDOLFI und G. Z. SHEKHTMAN, Doklady Akad. Nauk SSSR **88**, 979 [1953]; C. A. **48**, 9321 b [1954].

<sup>29)</sup> A. v. MERKATZ, Ber. dtsh. chem. Ges. **52**, 880 [1919].

b) Aus 20 g *Dibenzoylmethan-enolmethyläther*<sup>26)</sup> (mit etwas Methanol verdünnt) durch Zutropfen zu 100 g *Formamid*, 25 g Ammoniumformiat und 3 ccm Wasser in 4 Stdn. bei 190°. Das Reaktionsgemisch wurde in verd. Natronlauge gegeben, mit Äther ausgeschüttelt und das Pyrimidin destilliert. Sdp.<sub>0,01</sub> 180–190°. Ausb. 7 g (30% d. Th.). Schmp. (aus Petroläther) 102–103°.

$C_{16}H_{12}N_2$  (232.2) Ber. C 82.8 H 5.18 N 12.06 Gef. C 82.54 H 5.45 N 12.00

*Hydrochlorid*, Schmp. 196°.

*Pikrat*, Schmp. 168–169°.

$C_{16}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (461.4) Ber. N 15.20 Gef. N 15.21

*4-Phenyl-6-[p-nitro-phenyl]-pyrimidin*: Aus 18 g *p-Nitro-dibenzoylmethan* durch 5 stdg. Erhitzen in 100 g *Formamid* zum leichten Sieden. Nach Verdünnen mit Wasser wurde in Chloroform aufgenommen und das Pyrimidin destilliert. Ausb. 3 g (20% d. Th.). Sdp.<sub>0,01</sub> ca. 200°. Schmp. (aus Äthanol) 157–159°.

$C_{16}H_{11}O_2N_3$  (278.2) Ber. N 15.2 Gef. N 15.44

*4-Methyl-5,6-tetramethylen-pyrimidin*: Aus 48 g *2-Acetyl-cyclohexanon* durch Zutropfen zu 120 g *Formamid* und 3 ccm Wasser in 6 Stdn. bei 180–190°. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt, in Natronlauge eingerührt und in Äther aufgenommen. Das Pyrimidin wurde durch Destillation gereinigt. Ausb. 12 g (25% d. Th.). Sdp.<sub>12-15</sub> 125–135°. Schmp. (aus wenig Äthanol und Petroläther) 62–66°.

$C_9H_{12}N_2$  (148.2) Ber. N 18.90 Gef. N 18.89

*Pikrat*, Schmp. (aus Methanol) 152–153°.

$C_9H_{12}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (377.3) Ber. N 18.56 Gef. N 18.61

*4,5-Tetramethylen-pyrimidin*: Aus 26 g *2-Formyl-cyclohexanon*, gelöst in 50 g *Formamid*, durch Zutropfen zu 100 g leicht siedendem *Formamid* in 3 Stdn. Es wurde noch 2 Stdn. weiter erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit Chloroform 8 Stdn. extrahiert. Das Pyrimidin wurde durch Destillation gereinigt. Ausb. 7 g (30% d. Th.). Sdp.<sub>15</sub> 108–112°. Sdp.<sub>760</sub> 225 bis 230°.

$C_8H_{10}N_2$  (134.2) Ber. N 20.9 Gef. N 20.45

*Pikrat*, Schmp. (aus Methanol) 106–108°.

$C_8H_{10}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$  (363.3) Ber. N 19.3 Gef. N 19.5

*4-Amino-6-phenyl-pyrimidin*: Aus 5 g  $\beta$ -*Imino- $\beta$ -phenyl-propionitril*<sup>30)</sup> durch kräftiges Erhitzen mit 100 g *Formamid* während 1 Stde. Das Reaktionsgemisch wurde in verd. Natronlauge gegossen, der Niederschlag abgesaugt, in 2 n HCl gelöst, mit Kohle gekocht, filtriert und das Amino-pyrimidin mit Ammoniak wieder gefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausb. 3.0 g (55% d. Th.). Schmp. (aus Xylol) 226–228°. Beim Kochen der Substanz mit Natriumnitrit in Salzsäure entsteht das 4-Hydroxy-6-phenyl-pyrimidin, Schmp. 272–274°. (Lit.<sup>31)</sup>: 267°).

$C_{10}H_9N_3$  (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.07 H 5.27 N 23.86

Beim Kochen mit *Acetanhydrid* entsteht *4-Acetamino-6-phenyl-pyrimidin*. Schmp. (aus Xylol) 196–198°.

$C_{12}H_{11}ON_3$  (213.2) Ber. N-Acetyl 20.1 Gef. N-Acetyl 19.64

*4-Hydroxy-6-phenyl-pyrimidin*: Aus 10 g *Benzoylessigester* in 140 g *Formamid* durch 8 Stdn. Erhitzen auf 210–220° unter Durchleiten von Ammoniak. Beim Einrühren der Reaktions-

<sup>30)</sup> R. HOLZWART, J. prakt. Chem. [2] 39, 230 [1889].

<sup>31)</sup> O. SEIDE, Ber. dtsh. chem. Ges. 58, 355 [1925].

lösung in Wasser fiel wenig einer krist. Substanz aus, die aus Xylol umkristallisiert wurde. Schmp. 270–272°. Misch-Schmp. mit 4-Hydroxy-6-phenyl-pyrimidin aus 4-Amino-6-phenyl-pyrimidin ergab keine Depression.

*Benzoylacetone-imid*: Aus 16 g Benzoylacetone durch 5stdg. Erhitzen in 60 g Formamid auf 150–160°. Das Reaktionsgemisch wurde in verd. Natronlauge eingegossen, mit Äther ausgeschüttelt und durch Destillation gereinigt. Ausb. 8.5 g (52% d. Th.). Schmp. (aus Wasser) 143°, Lit.<sup>32)</sup>; 142°.

*β-Amino-benzalacetophenon*: Aus 16 g Dibenzoylmethan durch 5stdg. Erhitzen in 80 g Formamid auf 150–160° und Aufarbeitung wie Benzoylacetone-imid. Das Produkt mußte zur Reinigung 3 mal destilliert werden. Sdp.<sub>0.05</sub> 170–180°. Ausb. 8.3 g (50% d. Th.). Schmp. (aus Alkohol-Wasser) 84–86°. Beim Kochen mit alkohol. Salzsäure wurde das Dibenzoylmethan zurückgewonnen.

ROBERT SCHWARZ und HANS GEULEN

## ÜBER ESTER DER METAPHOSPHORIGEN SÄURE

Aus dem Institut für Anorganische Chemie und Elektrochemie der  
Technischen Hochschule Aachen  
(Eingegangen am 24. Januar 1957)

*Herrn Professor B. Helferich zum 70. Geburtstag freundschaftlichst zugeeignet*

Es werden einige Polymetaphosphorigsäureester hergestellt. Die zugrunde liegenden Monomeren sind nicht faßbar. Es tritt stets Polymerisation, meist unter Ringschluß, ein. Die hydrolytische Spaltung führt nicht zur freien Metaphosphorigen Säure; vielmehr erfolgt eine Aufspaltung der P–O–P-Bindung.

Gewisse Parallelen zwischen Phosphor- und Siliciumchemie legen es nahe, nach weiteren Analogien Ausschau zu halten. Unsere langjährigen Bemühungen auf dem Gebiete der Kieselsäuren<sup>1)</sup> und Kieselsäureester<sup>2)</sup> veranlaßten uns zu einer Untersuchung über Ester der Metaphosphorigen Säure, über die bisher in der Literatur nur sehr wenig zu erfahren ist.

R. ANSCHÜTZ<sup>3)</sup> beschrieb 1887 eine Umsetzung zwischen Phosphortrichlorid und Salicylsäure, bei der unter Chlorierung der Carboxylgruppe und Veresterung der phenolischen Gruppe die Verbindung  $o\text{-ClCO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{O}-\text{P}=\text{O}$ , also ein Metaphosphit, gebildet wurde. Diese Umsetzung wurde im Jahre 1924 von L. ANSCHÜTZ<sup>4)</sup> eingehend untersucht, ohne daß es gelang, das erwähnte Metaphosphit erneut zu isolieren. Weitere Bemühungen, Ester dieser Säure darzustellen, blieben ohne Erfolg.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die freie Metaphosphorige Säure  $\text{HO}-\text{P}=\text{O}$  monomer nicht beständig ist. Die vorliegende Arbeit versuchte die Darstellung der polymeren Metaphosphorigen Säure auf dem Wege über entsprechende Ester. Ebenso

<sup>32)</sup> E. KNOEVENAGEL und A. ERLER, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 2187 [1903].

<sup>1)</sup> R. SCHWARZ, Z. anorg. allg. Chem. 276, 33 [1954].

<sup>2)</sup> Vgl. z. B. R. SCHWARZ und W. KUCHEN, Chem. Ber. 86, 1144 [1953]; Z. anorg. allg. Chem. 279, 84 [1955].

<sup>3)</sup> R. ANSCHÜTZ und W. O. EMERY, Liebigs Ann. Chem. 239, 301 [1887].

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. 439, 265 [1924].