

HELLMUT BREDERECK, HEINZ HERLINGER und ERNST H. SCHWEIZER

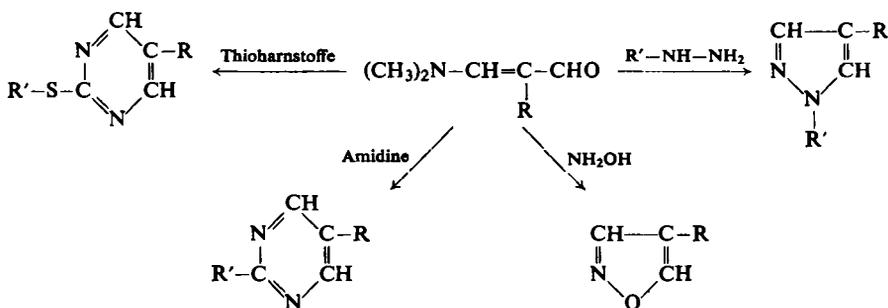
Über die Darstellung substituierter Pyrimidine, Isoxazole und Pyrazole

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

(Eingegangen am 3. Februar 1960)

Die Synthese 2.5-substituierter Pyrimidine, 4-substituierter Isoxazole sowie 4- und 1.4-substituierter Pyrazole durch Ringschlußreaktion von α -Alkyl- β -dimethylamino-acroleinen mit Thioharnstoffen, Amidinen, Hydroxylamin und Hydrazinen wird beschrieben.

Vor kurzem haben wir über die Synthese von 5-mono- und 4.5-disubstituierten Pyrimidinen aus α -Alkyl- β -dimethylamino-acroleinen bzw. α -substituierten β -Chlorvinylaldehyden und Formamid berichtet¹⁾. Im Anschluß daran haben wir anstelle von Formamid andere N-haltige Komponenten (Thioharnstoffe, Amidine, Hydroxylamin und Hydrazine) mit α -Alkyl- β -dimethylamino-acroleinen umgesetzt und in guten Ausbeuten 2.5-disubstituierte Pyrimidine, 4-substituierte Isoxazole sowie 4- und 1.4-substituierte Pyrazole erhalten²⁾.



Inzwischen ist von L. RYLSKI, F. SORM und Z. ARNOLD³⁾ die Darstellung 2.5-disubstituierter Pyrimidine veröffentlicht worden. Die Autoren haben Thioharnstoff, Harnstoff und Guanidin mit α -Alkyl(Aryl)- β -chlor-acroleinen bzw. α -Alkyl(Aryl)- β -dimethylamino-acroleinen sowohl in alkalischem als auch in saurem Medium umgesetzt und dabei u. a. auch das von uns synthetisierte 5-Methyl- und 5-Äthyl-2-mercapto-pyrimidin erhalten.

Die von uns dargestellten Pyrimidine zeigt Tab. 1. Die Kondensation der Reaktionspartner erfolgt durch Kochen unter Rückfluß in Gegenwart von Natriumalkoholat.

¹⁾ H. BREDERECK, H. HERLINGER und J. RENNER, Chem. Ber. 93, 230 [1960].

²⁾ E. H. SCHWEIZER, Diplomarb. Techn. Hochschule Stuttgart, September 1959.

³⁾ Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 1667 [1959]; C. A. 53, 20066 [1959].

Tab. 1. 2,5-Disubstituierte Pyrimidine

Ausgangsverbindung: - β -dimethylamino-acrolein	Reaktionspartner	-pyrimidin	Ausb. (% d. Th.)
α -Methyl-	Acetamidin	2,5-Dimethyl-	71
α -Äthyl-	Acetamidin	2-Methyl-5-äthyl-	75
α -Methyl-	Benzamidin	5-Methyl-2-phenyl-	72
α -Äthyl-	Benzamidin	5-Äthyl-2-phenyl-	71
α -Methyl-	Thioharnstoff	5-Methyl-2-mercapto-	73
α -Äthyl-	Thioharnstoff	5-Äthyl-2-mercapto-	77
α -Methyl-	S-Methyl-iso-thiuroniumsulfat	5-Methyl-2-methyl-mercapto-	55
α -Äthyl-	S-Äthyl-iso-thiuroniumbromid	5-Äthyl-2-äthylmercapto-	53

Die Konstitution der 5-Alkyl-2-mercapto-pyrimidine wurde durch hydrierende Entschwefelung mit Raney-Nickel zu den 5-Alkyl-pyrimidinen sichergestellt.

Tab. 2 enthält die von uns synthetisierten 4-substituierten Isoxazole, die im Gegensatz zu den Pyrimidinen nur durch saure Kondensation mit Schwefelsäure erhalten wurden.

Tab. 2. 4-Substituierte Isoxazole, Reaktionspartner Hydroxylamin

Ausgangsverbindung: - β -dimethylamino-acrolein	-isoxazol	Ausb. (% d. Th.)
α -Methyl-	4-Methyl-	95
α -Äthyl-	4-Äthyl-	93

Die 4-mono- und 1,4-disubstituierten Pyrazole wurden analog den Pyrimidinen aus Acroleinen und Hydrazinen durch alkalische Kondensation erhalten (Tab. 3).

Tab. 3. 4-Mono- und 1,4-disubstituierte Pyrazole

Ausgangsverbindung: - β -dimethylamino-acrolein	Reaktionspartner	-pyrazol	Ausb. (% d. Th.)
α -Methyl-	Hydrazin	4-Methyl-	84
α -Äthyl-	Hydrazin	4-Äthyl-	83
α -Methyl-	Phenylhydrazin	1-Phenyl-4-methyl-	89
α -Äthyl-	Phenylhydrazin	1-Phenyl-4-äthyl-	87

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2,5-Disubstituierte Pyrimidine

2,5-Dimethyl-pyrimidin: Eine siedende Lösung von 10 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein¹⁾ und 8.35 g *Acetamidin-hydrochlorid* in 100 ccm absol. Äthanol wird allmählich mit 9.6 g Natriummethylat versetzt und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird das gleiche Vol. 10-proz. Kalilauge zugegeben, 10 Stdn. mit Chloroform extrahiert, der Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und über eine 60 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktioniert destilliert. Ausb. 5.2 g (55% d. Th.), Sdp.₁₅ 64–65° (Lit.⁴⁾: Sdp.₁₃ 59–60°.

⁴⁾ A. HOLLAND, Chem. and Ind. 1954, 786.

2-Methyl-5-äthyl-pyrimidin: Aus 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein, 8.35 g *Acetamidin-hydrochlorid* und 9.6 g Natriummethylat in 100 ccm absol. Äthanol wie vorstehend, Ausb. 8 g (75% d. Th.); Sdp.₁₃ 65–66° (nach zweimaliger Destillation).

$C_7H_{10}N_2$ (122.2) Ber. C 68.80 H 8.25 N 22.92 Gef. C 68.53 H 8.22 N 23.04

Pikrat: Schmp. 143° (Äthanol).

$C_7H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (351.3) Ber. N 19.93 Gef. N 20.19

5-Methyl-2-phenyl-pyrimidin: Aus 10 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein, 14 g *Benzamidin-hydrochlorid* und 9.6 g Natriummethylat in 100 ccm absol. Äthanol wie vorstehend, Ausb. 10.8 g (72% d. Th.), Sdp._{0.1} 107–109°, Schmp. 69–70° (aus Methanol/Wasser).

$C_{11}H_{10}N_2$ (170.2) Ber. C 77.62 H 5.92 N 16.46 Gef. C 77.78 H 6.00 N 16.60

Pikrat: Schmp. 154° (Äthanol).

$C_{11}H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (399.3) Ber. N 17.54 Gef. N 17.27

5-Äthyl-2-phenyl-pyrimidin: Aus 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein, 14 g *Benzamidin-hydrochlorid* und 9.6 g Natriummethylat in 80 ccm absol. Äthanol wie vorstehend, Ausb. 11.5 g (71% d. Th.), Sdp._{0.02} 88–89°.

$C_{12}H_{12}N_2$ (184.2) Ber. C 78.22 H 6.56 N 15.21 Gef. C 77.71 H 6.59 N 15.15

Pikrat: Schmp. 109° (Äthanol).

$C_{12}H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (413.3) Ber. N 16.94 Gef. N 17.02

5-Methyl-2-mercapto-pyrimidin: Die siedende Lösung von 20 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein und 14 g *Thioharnstoff* in 150 ccm absol. Äthanol wird allmählich mit 9.6 g Natriummethylat versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit 30-proz. Essigsäure angesäuert, der gelbe Niederschlag abgesaugt, in wäbr. Natronlauge gelöst, mit Aktivkohle gereinigt, abgesaugt und erneut angesäuert; die ausgefallenen Kristalle werden aus viel Wasser umkristallisiert. Ausb. 18.5 g (83% d. Th.); Schmp. 234–235° (Lit.³): 233–235°).

Konstitutionsbeweis: Durch hydrierende Entschwefelung mit Raney-Nickel entsteht 5-Methyl-pyrimidin. Schmp. und Misch-Schmp. des Quecksilber(II)-chlorid-Doppelsalzes 245° (aus Wasser) (Lit.⁵): 246°).

5-Äthyl-2-mercapto-pyrimidin: Aus 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein, 7 g *Thioharnstoff* und 4.8 g Natriummethylat in äthanol. Lösung wie vorstehend. Ausb. 9.5 g (77% d. Th.), Schmp. 212–213° (Lit.³): 210–212°).

5-Methyl-2-äthylmercapto-pyrimidin: Aus 20 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein, 32.8 g *S-Äthyl-isothiuroniumbromid* und 19.2 g Natriummethylat in 200 ccm absol. Äthanol nach 18stdg. Kochen unter Rückfluß, wie bei der Darstellung von 2.5-Dimethyl-pyrimidin beschrieben, Ausb. 15 g (55% d. Th.), Sdp._{0.02} 78–79°.

$C_7H_{10}N_2S$ (154.2) Ber. C 54.53 H 6.54 N 18.17 Gef. C 54.30 H 6.47 N 18.20

5-Methyl-2-methylmercapto-pyrimidin: Aus 20 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein, 27 g *S-Methyl-isothiuroniumsulfat* und 19.2 g Natriummethylat in 200 ccm absol. Äthanol, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 13 g (53% d. Th.), Sdp.₁₆ 118–120°.

$C_6H_8N_2S$ (140.1) Ber. C 51.42 H 5.75 N 19.99 Gef. C 51.36 H 5.99 N 19.42

⁵) O. GERNGROSS, Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 3397 [1905].

4-Substituierte Isoxazole

4-Methyl- und 4-Äthyl-isoxazol: 10 g α -Methyl- bzw. 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein und 6.7 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 50 ccm Eisessig werden mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Mischung wird in eine gesättigte wäbr. Cadmiumchloridlösung eingerührt, der Niederschlag abgesaugt, in wenig Wasser suspendiert und mit dem Wasser destilliert. Das Destillat wird mit Äther extrahiert, der Extrakt über Calciumchlorid getrocknet und fraktioniert destilliert.

4-Methyl-isoxazol: Ausb. 6.8 g (93% d. Th.), Sdp.₇₅₀ 120.5–121.5°.

C₄H₅NO (83.1) Ber. N 16.86 Gef. N 16.52

4-Äthyl-isoxazol: Ausb. 8.0 g (93% d. Th.), Sdp.₁₆ 48°.

C₅H₇NO (97.1) Ber. C 61.84 H 7.27 N 14.42 Gef. C 61.28 H 7.12 N 14.31

4- und 1.4-substituierte Pyrazole

4-Methyl-pyrazol: Der siedenden Lösung von 10 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein und 11.5 g Hydrazinsulfat in Äthanol läßt man 10 g gesättigte wäbr. Natriumcarbonatlösung innerhalb von 1 Stde. zutropfen, kocht 15 Min. unter Rückfluß und extrahiert mit Äther. Der Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert destilliert. Ausb. 6.1 g (84% d. Th.), Sdp.₁₆ 107–109° (Lit.⁶⁾: Sdp.₇₃₀ 205°).

C₄H₆N₂ (82.1) Ber. C 58.51 H 7.37 N 34.12 Gef. C 57.63 H 7.55 N 34.06

4-Äthyl-pyrazol: Aus 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein und 11.5 g Hydrazinsulfat, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 8 g (95% d. Th.), Sdp.₁₆ 122°.

C₅H₈N₂ (96.1) Ber. C 62.47 H 8.39 N 29.14 Gef. C 62.90 H 8.77 N 29.38

Pikrat: Schmp. 137° (aus Äthanol).

C₅H₈N₂·C₆H₃N₃O₇ (325.2) Ber. N 21.53 Gef. N 21.26

1-Phenyl-4-methyl-pyrazol: Der siedenden Lösung von 10 g α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein und 4.8 g Natriummethylat in 80 ccm absol. Äthanol läßt man innerhalb von 1 Stde. 10 g Phenylhydrazin zutropfen und erhitzt weitere 8 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand stark mit Salzsäure angesäuert, mit Äther ausgeschüttelt, die wäbr. Lösung mit Kupfersulfat gekocht (Zerstörung evtl. noch vorhandenen Phenylhydrazins), die Base durch Zugeben von Alkali freigemacht und mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert destilliert. Ausb. 12.5 g (89% d. Th.), Sdp.₁₆ 134–135° (Lit.⁶⁾: Sdp.₇₃₀ 266°).

C₁₀H₁₀N₂ (158.2) Ber. C 75.92 H 6.37 N 17.71 Gef. C 75.82 H 6.50 N 17.70

1-Phenyl-4-äthyl-pyrazol: Aus 11.2 g α -Äthyl- β -dimethylamino-acrolein und 10 g Phenylhydrazin, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 15 g (87% d. Th.), Sdp.₁₅ 168–170°.

C₁₁H₁₂N₂ (172.2) Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27 Gef. C 76.23 H 7.05 N 16.18

Pikrat: Schmp. 143° (Äthanol).

C₁₁H₁₂N₂·C₆H₃N₃O₇ (401.3) Ber. N 17.45 Gef. N 17.21

⁶⁾ E. A. RODD, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV A, S. 252; Elsevier Publishing Co., Amsterdam, Princeton, London, New York 1957.