

HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER und HANS JÖRG TREIBER

Säureamid-Reaktionen, XXXIII¹⁾

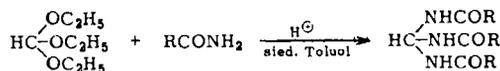
Trisacylaminomethane: Synthesen und Umsetzungen

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

(Eingegangen am 21. Dezember 1962)

Trisacylaminomethane lassen sich in guten Ausbeuten aus Orthoameisensäure-äthylester und Carbonsäureamiden in siedendem Toluol unter Säurekatalyse darstellen. Mit aromatischen Ketonen geben sie [β -Acylamino-vinyl]-phenylketone, die in Gegenwart von Ammoniak Pyrimidine liefern.

Bereits früher haben wir über die Darstellung von Trisacylaminomethanen aus Trisformaminomethan und Carbonsäureanhydriden sowie aus Orthoameisensäure-äthylester und Carbonsäureamiden berichtet²⁾. Nunmehr konnten wir bei der Synthese aus Orthoameisensäure-äthylester und Carbonsäureamiden durch Säurekatalyse und Arbeiten in siedendem Toluol die Ausbeuten erheblich steigern (Tab. 1).



Tab. 1. Übersicht über die aus Orthoameisensäure-äthylester und Carbonsäureamiden in siedendem Toluol unter Säurekatalyse erhaltenen Trisacylaminomethane

Säureamid	Trisacylaminomethan	Ausb. % d. Th.	Schmp. °C
Acetamid	Tris-acetamino-methan	90	262
Propionamid	Tris-propionylamino-methan	65	242
Butyramid	Tris-butyrylamino-methan	81	227
Benzamid	Tris-benzamino-methan	54	228
<i>p</i> -Methoxybenzamid	Tris- <i>[p</i> -methoxy-benzamino]-methan	56	225
<i>p</i> -Nitrobenzamid	Tris- <i>[p</i> -nitro-benzamino]-methan *)	12	228
Phenacetamid	Tris-phenacetamino-methan	77	222

*) in Dimethylformamid.

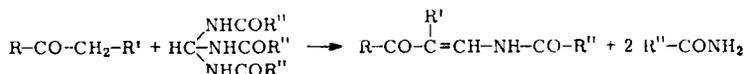
Die Umsetzungen mit aromatischen Carbonsäureamiden verliefen weniger glatt als die mit aliphatischen Säureamiden und gaben nur mit Spuren von Säure gute Ausbeuten.

1) XXXII. Mittell.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Chem. Ber. 96, 1350 [1963].

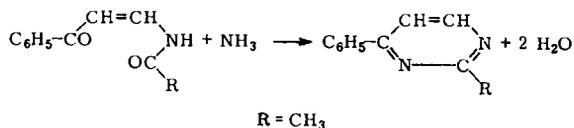
2) H. BREDERECK, R. GOMPPER, F. EFFENBERGER, H. KECK und H. HEISE, Chem. Ber. 93, 1398 [1960].

Trotz verschärfter Reaktionsbedingungen (3 $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen in Dimethylformamid auf 220°) gab die Umsetzung von Orthoameisensäure-äthylester mit *p*-Nitro-benzamid nur 12% Ausb. an Tris-[*p*-nitro-benzamino]-methan, während sich Trichloracetamid nicht mehr mit Orthoameisensäure-äthylester umsetzte. Dies kann auf die starke Basizitätsverminderung des Amidstickstoffs durch die NO₂- bzw. CCl₃-Gruppe zurückgeführt werden.

Anschließend an unsere früheren Umsetzungen von Trisformaminomethan mit Ketonen zu 4- und 4.5-substituierten Pyrimidinen³⁾ setzten wir jetzt auch die höheren Trisacylaminomethane mit aromatischen Ketonen um. Bei einer Reaktionstemperatur zwischen 150 und 200° erhielten wir in Gegenwart von Säure bei der Destillation des Reaktionsgemisches neben dem im Überschuß eingesetzten Keton zwar stets Pyrimidinderivate, als Hauptprodukt jedoch ölige Substanzen, die aus Äthanol farblose Kristalle lieferten. Diese Verbindungen erwiesen sich als [β -Acylamino-vinyl]-phenylketone (Tab. 2). Ihre Identifizierung erfolgte außer durch Analyse und Molekulargewichtsbestimmung durch Synthese aus den entsprechenden Carbonsäureamiden und [β -Chlor-vinyl]-phenyl-keton. Beim Auswaschen der Reaktionsgemische (vor der Destillation) erhielten wir außerdem das aus dem Trisacylaminomethan bei der Umsetzung entstandene Carbonsäureamid.



Daß die [β -Acylamino-vinyl]-phenyl-ketone Zwischenprodukte der Pyrimidinbildung sind, konnten wir durch ihre Umsetzung mit Formamid bzw. dem beim Erhitzen daraus entstehenden Ammoniak oder mit Formamidinacetat zu den entsprechenden Pyrimidinen zeigen.



Diese Reaktion war zunächst überraschend, da normalerweise Acylamine durch Ammoniak gespalten werden. Wir untersuchten daher den Einfluß des Substituenten R auf die Ringschlußreaktion: Ersetzt man die Alkylgruppe des Acylrestes durch den Phenylrest, so erhält man mit Formamid oder Formamidinacetat lediglich 4-Phenylpyrimidin, bei Ersatz durch den *p*-Methoxyphenyl-Rest dagegen 2-[*p*-Methoxyphenyl]-4-phenyl-pyrimidin. Somit erfolgt die Ringschlußreaktion nur dann zum 2,4-disubstituierten Pyrimidin, wenn der Substituent R keine Elektronen abzieht. Im Falle von R = Phenyl erfolgt zunächst die bei Acylaminen übliche CO—NH-Spaltung zur NH₂-Verbindung und daran anschließend mit Formamid oder Formamidinacetat Ringschluß zum 2-freien Pyrimidin.

³⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und B. GEIGER, Chem. Ber. **93**, 1402 [1960].

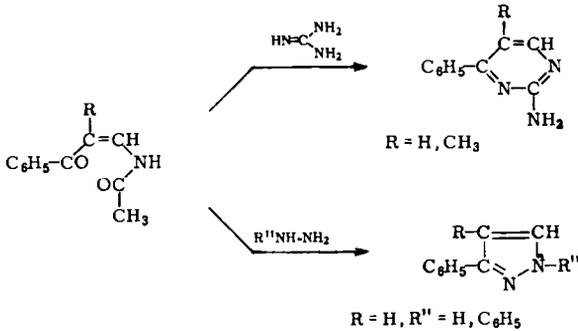
Tab. 2. Übersicht über die aus Trisacylaminomethanen und aromatischen Ketonen erhaltenen $[\beta$ -Acylamino-vinyl]-phenyl-ketone und die hieraus mit Formamid bzw. Formamidinacetat dargestellten Pyrimidine

-aminomethan	Keton	-vinyl-phenyl-keton	Schmp. °C	Ausb. % d. Th. (roh)	(rein)	4-phenyl-pyrimidin	Schmp. °C	Ausb. % d. Th. (rein)
Trisacet-	Acetophenon	β -Acetamino-	160	32	21	2-Methyl-	53	64
Trisacet-	Propiophenon	β -Acetamino- α -methyl-	146	26	18	2.5-Dimethyl-	Sdp.15 160—163	49**)
Trisacet-	Butyrophenon	β -Acetamino- α -äthyl-	149	22	15	2-Methyl-5-äthyl-	Sdp.15 163	45**)
Trispropionyl-	Acetophenon	β -Propionylamino-	165	52	37	2-Äthyl-	61—62	47**)
Trispropionyl-	Propiophenon	β -Propionylamino- α -methyl-	148	40	27	5-Methyl-2-äthyl-	Sdp.15 168	48**)
Trispropionyl-	Butyrophenon	β -Propionylamino- α -äthyl	149	26	11	2.5-Diäthyl-	Sdp.15 168	55**)
Trisbutyryl-	Acetophenon	β -Butyrylamino-	130	56	37	2-Propyl-	58	50**)
Trisbutyryl-	Propiophenon	β -Butyrylamino- α -methyl-	90	38	*)	5-Methyl-2-propyl-	Sdp.12 173	39**)
Trisbutyryl-	Butyrophenon	β -Butyrylamino- α -äthyl-	Sdp.15 180—240	34	—	5-Äthyl-2-propyl-	Sdp.15 175	28**)
Trisbenz-	Acetophenon	β -Benzamino-	103	30	22	4-Phenyl-pyrimidin	60—61	53
Tris- <i>p</i> -methoxy- benz-	Acetophenon	β -[<i>p</i> -Methoxy-benzamino]-	137	29	21	2-[<i>p</i> -Methoxy-phenyl]-	188	61**)
Trisacet-	Cyclohexanon	α -Acetamino-methyl/en- cyclohexanon-	142	33	15			

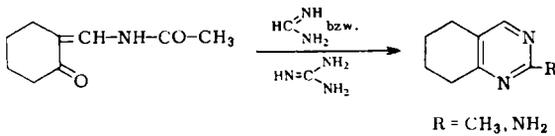
*) die längerkestigen $[\beta$ -Acylamino-vinyl]-phenyl-ketone kristallisieren nur schwer, lassen sich jedoch gut als Rohprodukt mit Formamid bzw. Formamidinacetat zum Pyrimidin umsetzen.

**) bisher noch nicht beschriebene Verbindung.

Bei der Umsetzung von β -Acetamino- bzw. [β -Acetamino- α -methyl-vinyl]-phenylketon mit Guanidincarbonat erhielten wir 2-Amino-4-phenyl-pyrimidine, mit Hydrazinhydrat bzw. Phenylhydrazin-hydrochlorid 3-Phenyl- bzw. 1.3-Diphenyl-pyrazol:



Aus dem α -Acetaminomethylen-cyclohexanon stellten wir mit Formamidinacetat das 2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-chinazolin und mit Guanidincarbonat das 2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinazolin dar.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Trisacylaminomethane

Allgemeines: In einem Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter) wird das Säureamid und dest. Toluol zum Sieden erhitzt — z. Tl. tritt nicht vollständige Lösung ein — und Schwefelsäure als Katalysator zugesetzt. Unter Rühren läßt man *Orthoameisensäure-äthylester* langsam zutropfen, erhitzt noch ca. $\frac{1}{2}$ Sde., destilliert einen Teil des Toluols ab, saugt den Rückstand ab und wäscht ihn mit wenig Äthanol und Wasser, um überschüssiges Säureamid zu entfernen. Das Rohprodukt kann für weitere Umsetzungen ungereinigt eingesetzt werden. Die *Trisacylaminomethane* können aus Wasser, Äthanol, Dimethylformamid oder Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert werden.

Tris-acetamino-methan: Aus 59 g (1 Mol) *Acetamid*, 51 ccm (0.3 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester*, 25 Tropfen Schwefelsäure und 700 ccm Toluol nach Abdestillieren von 500 ccm Toluol Ausb. 50 g (90% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 262° (Zers.) (aus Wasser), Lit.²⁾: Schmp. 261° (Zers.).

Tris-propionylamino-methan: Aus 73 g (1 Mol) *Propionamid*, 600 ccm Toluol, 20 Tropfen Schwefelsäure und 60 ccm (0.35 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* nach Abdestillieren von 250 ccm Toluol Ausb. 50 g (65% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 242° (aus Äthanol) Lit.²⁾: Schmp. 236° (aus Methanol).

Tris-butyrylamino-methan: Aus 55 g (0.63 Mol) *Butyramid*, 200 ccm Toluol, 20 Tropfen Schwefelsäure und 39 ccm (0.23 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* nach nahezu vollständigem Abdestillieren des Toluols Ausb. 46 g (81% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 227° (aus Äthanol), Lit.²⁾: Schmp. 216° (Methanol).

Trisbenzamino-methan: Aus 18.1 g (0.15 Mol) *Benzamid*, 60 ccm Toluol, 1 Tropfen Schwefelsäure und 8.5 ccm (0.05 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* Ausb. 10 g (54% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 228° (aus Dimethylformamid/Äthanol), Lit.²⁾: Schmp. 230–231° (Äthanol).

Tris-[p-methoxy-benzamino]-methan: Zu 11.3 g (0.075 Mol) *Anisamid* und 200 ccm Toluol läßt man unter Sieden und Rühren 4.2 ccm (0.025 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* langsam zutropfen, gibt danach 1 Tropfen Schwefelsäure zu, erhitzt noch 1/2 Stde. und saugt ab. Der Rückstand wird mit Wasser zur Entfernung des überschüssigen Anisamids ausgekocht und abgesaugt. Ausb. 6.5 g (56% d. Th.), Schmp. 225° (aus Dimethylformamid/Äthanol).

$C_{25}H_{25}N_3O_6$ (463.5) Ber. C 64.77 H 5.44 N 9.07 Gef. C 64.25 H 5.31 N 9.25

Tris-[p-nitro-benzamino]-methan: Zu der Lösung von 25 g (0.15 Mol) *p-Nitro-benzamid*, 8.5 ccm (0.05 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* und 10 ccm Dimethylformamid gibt man 3 Tropfen Schwefelsäure, erhitzt 3.5 Stdn. auf 220°, läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab, kocht ihn mit viel Wasser zum Entfernen von überschüssigem *p-Nitro-benzamid* aus und saugt erneut ab. Ausb. 3 g (12% d. Th.) gelbliche Nadelchen, Schmp. 228° (aus Dimethylformamid/Äthanol).

$C_{22}H_{16}N_6O_9$ (508.4) Ber. C 51.97 H 3.17 N 16.53 Gef. C 52.22 H 3.77 N 16.63

Tris-phenacetamino-methan: Aus 7.6 g (0.05 Mol) *Phenacetamid*, 100 ccm Toluol, 2 Tropfen Schwefelsäure und 3 ccm (0.017 Mol) *Orthoameisensäure-äthylester* Ausb. 5.3 g (77% d. Th.), Schmp. 222° (aus Dimethylformamid).

$C_{25}H_{25}N_3O_3$ (415.5) Ber. C 72.27 H 6.07 N 10.11 Gef. C 71.50 H 5.93 N 10.32

[β -Acylamino-vinyl]-phenyl-ketone

Allgemeines: a) aus *Ketonen und Trisacylaminomethanen*. In einem Dreihalskolben (Rührer, Steigrohr) wird die Mischung von Keton und Trisacylaminomethan unter Rühren auf einem Ölbad auf die Reaktionstemperatur erhitzt und nach Zugabe von Schwefelsäure weiter erhitzt. Die Reaktionslösung wird nach beendeter Reaktion mit Wasser ausgewaschen (um das entstandene Carbonsäureamid zu entfernen) und danach i. Vak. destilliert. Hierbei geht zunächst das überschüssige Keton über, danach das Pyrimidin und zuletzt das [β -Acylamino-vinyl]-phenyl-keton, das meist in der Destillationsvorlage erstarrt. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf eingesetzte Menge Trisacylaminomethan; die Molekulargewichtsbestimmungen wurden nach RAST durchgeführt.

b) aus [β -Chlor-vinyl]-phenyl-keton und Carbonsäureamid. Die beiden Komponenten werden in einem Dreihalskolben (Rührer, Rückflußkühler) auf einem Ölbad unter Rühren bis zur Beendigung der Salzsäure-Entwicklung (ca. 10 Min.) auf 180° erhitzt und, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet.

[β -Acetamino-vinyl]-phenyl-keton: a) Aus 18.7 g (0.1 Mol) *Trisacetaminomethan*, 12.0 g (0.1 Mol) *Acetophenon* und 5 Tropfen Schwefelsäure nach 1 1/2 stgd. Reaktionsdauer bei 155°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 105–160°: Ausb. 1.5 g (9% d. Th.) rohes *2-Methyl-4-phenyl-pyrimidin*, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 160–195°: Ausb. 6 g (32% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 4 g (21% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 160° (aus Äthanol).

$C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2) Ber. C 69.82 H 5.86 N 7.40
Gef. C 69.86 H 5.97 N 7.70 Mol.-Gew. 180

b) Aus 16.6 g (0.1 Mol) [β -Chlor-vinyl]-phenyl-keton und 5.9 g (0.1 Mol) *Acetamid*, Ausb. 2.2 g (11.5% d. Th.) Rohprodukt aus der Fraktion Sdp.₁₅ 120–200°, ergibt 1.5 g (8% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 160° (aus Äthanol).

[β -Acetamino- α -methyl-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 56.1 g (0.3 Mol) *Trisacetaminomethan*, 50.0 g (0.37 Mol) *Propiophenon* und 10 Tropfen Schwefelsäure nach 2stdg. Reaktionsdauer bei 200°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 120–180°: Ausb. 6.5 g (12% d. Th.) rohes 2,5-Dimethyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 180–235°: Ausb. 16 g (26% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 11 g (18% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 146° (aus Äthanol).

C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89 Gef. C 71.48 H 6.55 N 7.37

[β -Acetamino- α -äthyl-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 37.4 g (0.2 Mol) *Trisacetaminomethan*, 29.6 g (0.2 Mol) *Butyrophenon* und 10 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 200°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 125–170°, Ausb. 5 g (12% d. Th.) rohes 2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 170–225°: Ausb. 9.5 g (22% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 6.5 g (15% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 149° (aus Äthanol).

C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 72.06 H 6.88 N 6.74

[β -Propionylamino-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 22.9 g (0.1 Mol) *Tris-propionylamino-methan*, 36 g (0.3 Mol) *Acetophenon* und 5 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 155°. 1. Frakt.: Sdp.₁₅ 100–160°, Ausb. 1 g (5.5% d. Th.) rohes 2-Äthyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 160–210°, Ausb. 10.5 g (52% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 7.5 g (37% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 165° (aus Äthanol).

C₁₂H₁₃NO₂ (203.3) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.98 Gef. C 70.14 H 6.11 N 7.40

b) Aus 16.6 g (0.1 Mol) [β -Chlor-vinyl]-phenyl-*keton* und 7.3 g (0.1 Mol) *Propionamid*, Ausb. 3.2 g (16% d. Th.) Rohprodukt aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130–200°, ergibt 2.5 g (12.5% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 165° (aus Äthanol).

[β -Propionylamino- α -methyl-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 36 g (0.16 Mol) *Tris-propionylamino-methan*, 70 g (0.5 Mol) *Propiophenon* und 10 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 190°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 140–180°, Ausb. 4.5 g (15% d. Th.) rohes 5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 180–230°, Ausb. 13.5 g (40% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 9 g (27% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 148° (aus Äthanol).

C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.92 H 6.94 N 6.79

[β -Propionylamino- α -äthyl-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 46 g (0.2 Mol) *Tris-propionylamino-methan*, 30 g (0.2 Mol) *Butyrophenon* und 10 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 200°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 125–180°, Ausb. 5 g (12% d. Th.) rohes 2,5-Diäthyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 180–235°, Ausb. 12 g (26% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 5 g (11% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 149° (aus Äthanol).

C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.99 H 7.34 N 6.05

[β -Butyrylamino-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 20 g (0.075 Mol) *Tris-butyrylamino-methan*, 24 g (0.2 Mol) *Acetophenon* und 5 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 160°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 100–160° Spuren von rohem 2-Propyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 160–205°, Ausb. 9 g (56% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 6 g (37% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 130° (aus Äthanol).

C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C 71.86 H 6.96 N 6.45 Gef. C 71.55 H 6.75 N 6.92

b) Aus 16.6 g (0.1 Mol) [β -Chlor-vinyl]-phenyl-*keton* und 8.7 g (0.1 Mol) *Butyramid* Ausb. 3.8 g (17.5% d. Th.) Rohprodukt aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–205°, ergibt 2.4 g (11% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 130° (aus Äthanol).

[β -Butyrylamino- α -methyl-vinyl]-phenyl-*keton*: a) Aus 34 g (0.13 Mol) *Tris-butyrylamino-methan*, 60 g (0.44 Mol) *Propiophenon* und 10 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 190°. 1. Frakt. Sdp.₁₅ 140–185°, Ausb. 2 g (7.5% d. Th.) rohes 5-Methyl-

2-propyl-4-phenyl-pyrimidin, 2. Frakt. Sdp.₁₅ 185—235°, Ausb. 11 g (38% d. Th.) Rohprodukt, das sehr schwer kristallisiert, Schmp. 90° (aus Äthanol), farblose Kristalle.

C₁₄H₁₇NO₂ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.41 N 6.06 Gef. C 72.65 H 7.37 N 6.27

[*β-Butyrylamino-α-äthyl-vinyl*]-phenyl-keton: a) Aus 54 g (0.2 Mol) *Tris-butyrylamino-methan*, 50 g (0.35 Mol) *Butyrophenon* und 12 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 200°. Aus der Fraktion Sdp.₁₅ 180—240° Ausb. 16.5 g (34% d. Th.) Rohprodukt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

[*β-Benzamino-vinyl*]-phenyl-keton: a) Aus 20 g (0.05 Mol) *Tris-benzamino-methan*, 24 g (0.2 Mol) *Acetophenon* und 5 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 155°. Die Reaktionsmischung wird mit 250 ccm Äther versetzt, der Niederschlag abfiltriert, aus dem Filtrat der Äther abdestilliert, der Rückstand mit wenig Äthanol gelöst und die Lösung einige Tage in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, Ausb. 4 g (30% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 3 g (22% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. 103° (aus Äthanol/Aktivkohle).

C₁₆H₁₃NO₂ (251.3) Ber. C 76.47 H 5.21 N 5.57 Gef. C 76.48 H 5.34 N 5.79

[*β-(p-Methoxy-benzamino)-vinyl*]-phenyl-keton: a) Aus 16 g (0.035 Mol) *Tris-[p-methoxybenzamino]-methan*, 30 g (0.25 Mol) *Acetophenon* und 4 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Reaktionsdauer bei 150—160° und Aufarbeiten wie vorstehend beschrieben. Ausb. 2.8 g (29% d. Th.) Rohprodukt, ergibt 2.0 g (21% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp. 137° (aus Äthanol/Aktivkohle).

C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.88 H 5.37 N 4.98 Gef. C 72.78 H 5.44 N 4.97

α-Acetaminomethylen-cyclohexanon: Aus 37.4 g (0.2 Mol) *Tris-acetamino-methan*, 30 g (0.3 Mol) *Cyclohexanon* bei 190°. Ausb. 11 g (33% d. Th.) Rohprodukt aus der Fraktion Sdp.₁₅ 120—155°, ergibt 5 g (15% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 142° (aus Äthanol).

C₉H₁₃NO₂ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 N 8.38 Gef. C 64.95 H 7.69 N 8.81

Pyrimidine

Allgemeines: a) aus [*β-Acylamino-vinyl*]-phenyl-ketonen und *Formamid* oder *Formamidinacetat*. Die Komponenten werden auf 180—200° erhitzt, wobei Lösung erfolgt unter Ammoniakentwicklung. Die Reaktionsmischungen werden 3—4 mal mit 20 ccm Äther extrahiert, aus den äther. Lösungen der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Die Pikrate werden mit äthanol. Pikrinsäurelösung gefällt und aus Äthanol umkristallisiert.

b) aus *Trisacylaminomethanen*, *Ketonen* und *Formamid*. *Trisacylaminomethan*, *Keton* und katalytische Menge Schwefelsäure werden unter Rühren auf 160—200° erhitzt, danach gibt man *Formamid* zu und erhitzt noch einige Stdn. weiter. Das Reaktionsgemisch wird mit verd. Salzsäure versetzt, ausgeäthert, die wäßrige Schicht mit verd. Natronlauge neutralisiert, die organische Schicht abgetrennt und i. Vak. destilliert.

Da die freien Pyrimidine z. Tl. schlechte Analysenergebnisse ergaben, sind die der Pikrate aufgeführt.

2-Methyl-4-phenyl-pyrimidin

nach a): 1. Aus 6.3 g (0.033 Mol) [*β-Acetamino-vinyl*]-phenyl-keton und 25 ccm (0.6 Mol) *Formamid* nach 5stdg. Erhitzen auf 200° und Aufarbeiten. Aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130—160° Ausb. 2.2 g (39% d. Th.) Rohprodukt, ergibt nach Umkristallisieren aus Petroläther farblose Kristalle, Schmp. und Misch-Schmp. 54°, Lit.⁴⁾: Schmp. 53—54°, Pikrat: Schmp. 208—210°, Lit.⁴⁾: Schmp. 208—209°.

⁴⁾ F. WUNDER, Diplomarb. Techn. Hochschule Stuttgart 1957.

2. Aus 5 g (0.026 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 15 g (0.14 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130–160°, Ausb. 2.8 g (64% d. Th.) Rohprodukt, Schmp. 53° (aus Petroläther).

3. Aus 10 g (0.053 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton*, 25 ccm Äther und 20 g (1.2 Mol) flüss. Ammoniak nach 8stdg. Erhitzen im Schüttelautoklaven bei 200° (130 atü) nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130–160°, Ausb. 1 g (11% d. Th.) Rohprodukt, Schmp. 52° (aus Petroläther).

4. Aus 6.0 g (0.03 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 20 g (0.33 Mol) *Acetamid* nach 5stdg. Erhitzen auf 200° nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130–160° 1.2 g (23% d. Th.) Rohprodukt, Schmp. 53° (aus Petroläther).

5. Aus 10 g (0.053 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 25 g (0.27 Mol) *Acetamidinhydrochlorid* nach 1stdg. Erhitzen auf 220° nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 130–160°, Ausb. 1 g (11% d. Th.) Rohprodukt, Schmp. 53° (aus Petroläther).

nach b): 6. Aus 56.1 g (0.3 Mol) *Tris-acetamino-methan*, 36 g (0.3 Mol) *Acetophenon* und 6 Tropfen Schwefelsäure nach 100 Min. Erhitzen auf 165°, Zugeben von 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* und 2stdg. Erhitzen auf 200° und Aufarbeiten Ausb. 15 g (30% d. Th.) aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–170°, Schmp. 53° (aus Petroläther).

2.5-Dimethyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 10 g (0.05 Mol) [β -Acetamino- α -methyl-vinyl]-phenyl-*keton* und 10 g (0.096 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–175° Ausb. 4.5 g (49% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 160–163°.

C₁₂H₁₂N₂ (184.2) Ber. C 78.23 H 6.57 N 15.21 Gef. C 77.75 H 6.63 N 15.48

Pikrat: Schmp. 187° (aus Äthanol).

b) Aus 40 g (0.21 Mol) *Tris-acetamino-methan*, 36 g (0.27 Mol) *Propiophenon* und 6 Tropfen Schwefelsäure nach 1³/₄stdg. Erhitzen auf 200°, nach Zugeben von 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* und 3stdg. Erhitzen auf 200°, nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–170° Ausb. 11.5 g (30% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 160–163°.

2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 8 g (0.039 Mol) [β -Acetamino- α -äthyl-vinyl]-phenyl-*keton* und 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* nach 3stdg. Reaktionsdauer bei 190° und Aufarbeiten. Aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–170° Ausb. 3.3 g (45% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 163°.

C₁₃H₁₄N₂ (198.3) Ber. C 78.75 H 7.12 N 14.13 Gef. C 77.97 H 6.62 N 14.92

Pikrat: Schmp. 149°.

b) Aus 37.4 g (0.2 Mol) *Tris-acetamino-methan*, 30 g (0.2 Mol) *Butyrophenon* und 6 Tropfen Schwefelsäure nach 1¹/₂stdg. Erhitzen auf 200°, nach Zugeben von 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* und 3stdg. Erhitzen auf 200° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–170° Ausb. 7 g (18% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 163°.

2-Äthyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 8 g (0.04 Mol) [β -Propionylamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 8 g (0.075 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–160° Ausb. 3.5 g (47% d. Th.); nach erneuter Destillation bei Sdp.₁₅ 155°, Schmp. 61–62°, *Pikrat*: Schmp. 215° (aus Äthanol).

C₁₂H₁₂N₂·C₆H₃N₃O₇ (413.3) Ber. C 52.30 H 3.66 N 16.94 Gef. C 52.25 H 3.63 N 16.81

b) Aus 30 g (0.13 Mol) *Tris-propionylamino-methan*, 50 g (0.4 Mol) *Acetophenon* und 6 Tropfen Schwefelsäure nach 90 Min. Erhitzen auf 160°, nach Zugeben von 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* und 3¹/₃stdg. Erhitzen auf 200°, nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150 bis 170°, Ausb. 14 g (58% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 61–62°.

5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 5 g (0.023 Mol) [β -Propionylamino- α -methylvinyl]-phenyl-*keton* und 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* nach 3stdg. Reaktionsdauer bei 190° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–170° Ausb. 2.2 g (48% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 168°, *Pikrat*: Schmp. 167° (aus Äthanol).

C₁₃H₁₄N₂·C₆H₃N₃O₇ (427.4) Ber. C 53.39 H 4.00 N 16.39 Gef. C 53.63 H 3.92 N 16.37

2.5-Diäthyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 4 g (0.017 Mol) [β -Propionylamino- α -äthylvinyl]-phenyl-*keton* und 20 g (0.192 Mol) *Formamidinacetat* nach 30 Min. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–180° Ausb. 2 g (55% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 168°, *Pikrat*: Schmp. 150°.

C₁₄H₁₆N₂·C₆H₃N₃O₇ (441.4) Ber. C 54.42 H 4.34 N 15.87 Gef. C 54.50 H 4.56 N 15.94

2-Propyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 9 g (0.041 Mol) [β -Butyrylamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 10 g (0.096 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 150–175° Ausb. 4 g (50% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 160–165°, Schmp. 58°, *Pikrat*: Schmp. 177° (aus Äthanol).

C₁₃H₁₄N₂·C₆H₃N₃O₇ (427.4) Ber. C 53.39 H 4.00 N 16.39 Gef. C 53.75 H 4.00 N 16.61

b) Aus 16.5 g (0.06 Mol) *Tris-butyrylamino-methan*, 36 g (0.3 Mol) *Acetophenon* und 4 Tropfen Schwefelsäure nach 1½stdg. Erhitzen auf 160°, nach Zugabe von 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* und 3⅓stdg. Erhitzen auf 200° nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 160–180° 6.5 g (54% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 58°.

5-Methyl-2-propyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 9 g (0.041 Mol) [β -Butyrylamino- α -methylvinyl]-phenyl-*keton* und 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* nach 3stdg. Reaktionsdauer bei 200° nach Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 160–180°. Ausb. 3.2 g (39% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₂ 173°, *Pikrat*: Schmp. 158°.

C₁₄H₁₆N₂·C₆H₃N₃O₇ (441.4) Ber. C 54.42 H 4.34 N 15.87 Gef. C 54.90 H 4.73 N 15.92

5-Äthyl-2-propyl-4-phenyl-pyrimidin: a) Aus 5 g (0.016 Mol) [β -Butyrylamino- α -äthylvinyl]-phenyl-*keton* (Rohprodukt, nicht kristallin) und 20 ccm (0.5 Mol) *Formamid* nach 3stdg. Reaktionsdauer bei 190° und Aufarbeiten aus der Fraktion Sdp.₁₅ 160–190°. Ausb. 1.3 g (28% d. Th.), nach erneuter Destillation Sdp.₁₅ 175°. *Pikrat*: Schmp. 160°.

C₁₅H₁₈N₂·C₆H₃N₃O₇ (455.4) Ber. C 55.40 H 4.65 N 15.39 Gef. C 55.59 H 4.83 N 15.10

4-Phenyl-pyrimidin: a) Aus 3 g (0.012 Mol) [β -Benzamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 10 g (0.096 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten. Die ätherischen Extrakte werden eingeeengt, der Rückstand mit verd. Salzsäure aufgenommen und mit verd. Natronlauge wieder neutralisiert. Ausb. 1 g (53% d. Th.), Schmp. 60–61°, Lit.⁵⁾: Schmp. 61°.

2-[p-Methoxy-phenyl]-4-phenyl-pyrimidin: Aus 0.8 g (0.003 Mol) [β -(*p*-Methoxy-benzamino)-vinyl]-phenyl-*keton* und 3.0 g (0.03 Mol) *Formamidinacetat* nach 30 Min. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten wird die Verbindung als *Pikrat* gefällt. Ausb. 1 g (72% d. Th.), nach Umkristallisieren aus Äthanol 0.9 g (61% d. Th.), Schmp. 188°.

C₁₇H₁₄N₂O·C₆H₃N₃O₇ (491.4) Ber. C 56.21 H 3.49 N 14.25 Gef. C 56.42 H 3.65 N 14.24

2-Amino-4-phenyl-pyrimidin: 5 g (0.026 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 15 g (0.125 Mol) *Guanidincarboxat* werden 1 Stde. auf 220° erhitzt, mit 50 ccm Äthanol ausge-

⁵⁾ T. B. JOHNSON und D. A. HAHN, Chem. Reviews 13, 193 [1933].

kocht, nach Erkalten die ausgefallenen Kristalle abgesaugt (3 g, Schmp. 160°) und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.7 g (60% d. Th.), Schmp. 166°.

$C_{10}H_9N_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 69.95 H 5.33 N 25.28

Pikrat: Schmp. 242°.

2-Amino-5-methyl-4-phenyl-pyrimidin: 4 g (0.02 Mol) [β -Acetamino- α -methyl-vinyl]-phenyl-*keton* und 10 g (0.08 Mol) *Guanidincarbonat* werden 1 Stde. auf 220° erhitzt, mit 100ccm Äthanol ausgekocht, nach Erkalten die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit verd. Salzsäure aufgenommen und mit verd. Natronlauge neutralisiert. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert, Ausb. 1.7 g (46% d. Th.), Schmp. 186°.

$C_{11}H_{11}N_3$ (185.2) Ber. C 71.33 H 5.99 N 22.69 Gef. C 71.49 H 5.61 N 22.36

Pikrat: Schmp. 225°.

3-Phenyl-pyrazol: 2 g (0.011 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 10 g (0.18 Mol) *Hydrazinhydrat* (92-proz.) werden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, mit verd. Salzsäure aufgenommen, mit verd. Natronlauge neutralisiert, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 6.9 g (46% d. Th.), Schmp. 78°, Lit.⁶⁾: Schmp. 78°.

1.3-Diphenyl-pyrazol: 3.8 g (0.02 Mol) [β -Acetamino-vinyl]-phenyl-*keton* und 2.9 g (0.02 Mol) *Phenylhydrazin-hydrochlorid* werden auf 160–170° erhitzt. Die hierbei auftretende Salzsäureentwicklung ist nach 1/2 Stde. beendet. Die Lösung wird mit verd. Salzsäure aufgenommen, ausgeäthert, die wäßrige Schicht mit verd. Natronlauge neutralisiert, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 2 g (43% d. Th.), Schmp. 84–85° Lit.⁷⁾: Schmp. 85°.

2-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-chinazolin: Aus 10 g (0.06 Mol) α -Acetaminomethylen-cyclohexanon und 30 g (0.28 Mol) *Formamidinacetat* nach 1stdg. Reaktionsdauer bei 180° und Aufarbeiten wie bei der Darstellung der Pyrimidine beschrieben. Aus der Fraktion Sdp.₁₅ 110–115° Ausb. 6 g (68% d. Th.). *Pikrat*: Schmp. 100°.

$C_9H_{12}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (377.3) Ber. C 47.75 H 4.01 N 18.56 Gef. C 47.69 H 4.00 N 19.17

2-Amino-5.6.7.8-tetrahydro-chinazolin: 3 g (0.018 Mol) α -Acetaminomethylen-cyclohexanon und 10 g (0.08 Mol) *Guanidincarbonat* werden 30 Min. auf 200° erhitzt, danach mit Äthanol ausgelaugt, das beim Erkalten ausfallende Produkt mit verd. Salzsäure gelöst und die Lösung mit verd. Natronlauge neutralisiert. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (45% d. Th.), Schmp. 210°, Lit.⁸⁾: 206–210°. *Pikrat*: Schmp. 240° (Zers.).

⁶⁾ L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 279, 254 [1894].

⁷⁾ L. KNORR und P. DUDEN, Ber. deutsch. chem. Ges. 26, 115 [1893].

⁸⁾ E. BENAYR, Ber. deutsch. chem. Ges. 63 B, 2601 [1930].