

FRITZ KRÖHNKE, ERHARD SCHMIDT¹⁾ und WILFRIED ZECHER

Neue Pyrimidin-Synthesen

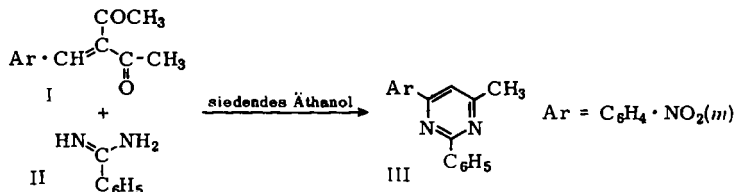
Aus dem Chemischen Institut der Universität Gießen

(Eingegangen am 14. November 1963)

Drei neue Wege zu substituierten Pyrimidinen werden mitgeteilt, bei denen jeweils das C-Atom 2 durch aromatische oder heterocyclische Aldehyde, die beiden N-Atome des Pyrimidin-Kerns durch zwei Moleküle Ammoniak bzw. durch Ammoniumacetat/Eisessig eingeführt werden. Die erste benutzt Aryliden-1.3-diketone, die zweite *ms*-Halogen-1.3-diketone, die dritte Phenacyl-cyclimmonium-, vor allem -pyridiniumsalze. Zahlreiche bisher nicht oder schwierig darstellbare Pyrimidine werden so in besonders einfacher Arbeitsweise und unter zum Teil ungewöhnlich milden Bedingungen (Raumtemperatur!) in guter Ausbeute zugänglich. Dabei erweisen sich erneut Ammoniumsalze als wirksame Katalysatoren für Reaktionen vom Typ einer Knoevenagel-Kondensation.

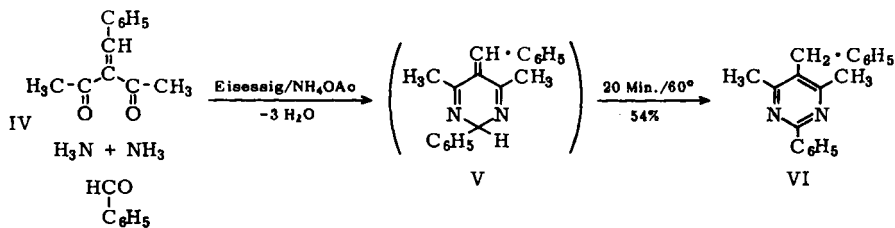
I

Vor langen Jahren hat S. RUHEMANN²⁾ aus 3-[3-Nitro-benzyliden]-acetylaceton (I) und Benzamidin (II) in siedendem Äthanol das Pyrimidin III erhalten:



Versuche mit ähnlichen Ausgangsstoffen hatten zu 3.6-Dihydro-pyrimidinen und -pyrimidonen geführt³⁾, doch hatte stets die chalconartige Doppelbindung in I bzw. IV reagiert.

Ein anderes Resultat ergab die Reaktion von 3-Benzyliden-acetylaceton (IV) mit Benzaldehyd in *Eisessig/Ammoniumacetat* bei 60°; nach einem grundsätzlich neuen Reaktionsverlauf entstand 4.6-Dimethyl-2-phenyl-5-benzyl-pyrimidin (VI):



1) Dissertat. ERH. SCHMIDT, Univ. Gießen 1962.

2) J. chem. Soc. [London] **83**, 1373 [1903].

3) S. RUHEMANN, Proc. chem. Soc. [London] **19**, 128 [1903], Ref. C. 1903 I, 1419; S. RUHEMANN und E. R. WATSON, ebenda **85**, 465 [1904]; s. auch neuerdings F. ASINGER, M. THIEL und H. BALTZ, Mh. Chem. **88**, 464 [1957].

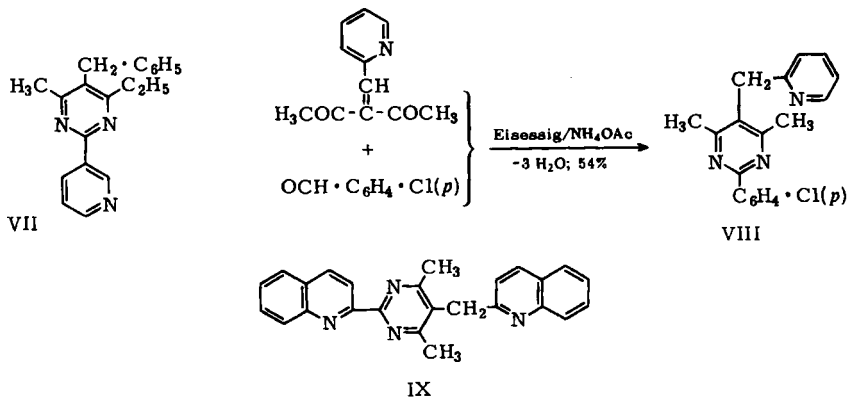
Langsamer, aber in fast gleicher Ausbeute und besonders rein fiel das Pyrimidin VI bei *Raumtemperatur* an, also unter Bedingungen, die für Pyrimidin-Synthesen ungewöhnlich milde sind. *Hydrobenzamid* eignete sich noch etwas besser als Benzaldehyd. Dagegen ließen sich die aromatischen Aldehyde nicht durch aliphatische ersetzen.

Die Benzyliden-Verbindung IV war durch Acetylaceton nicht gut und nur insofern vertretbar, als, mit einem entsprechend großen Benzaldehyd-Überschuß und unter der kondensierenden Wirkung von zugesetztem Ammoniumsalz, ebenfalls ein 5-Benzyl-pyrimidin entstand. — Der Ringschluß gelang weder mit alkoholischem Ammoniak noch mit Ammoniumacetat in heißem Äthanol.

5-Benzyl-pyrimidine mit Aminogruppen als Substituenten im heterocyclischen Kern sind kürzlich von P. STENBUCK und Mitarbb.⁴⁾ aus Benzyliden-propionitril mit Guanidin erhalten worden. Unsere Synthese ist dagegen unseres Wissens die erste, bei der die beiden N-Atome des aromatischen Pyrimidinringes in *einem* Arbeitsgang durch zwei Moll. Ammoniak geliefert werden.

Auch Pyrimidine mit *verschieden* substituierten Phenylkernen in VI sind auf diese Weise zugänglich: aus dem Diketon IV erhält man mit *m*-Nitro-benzaldehyd in recht guter Ausbeute (55% d. Th.) das 4,6-Dimethyl-2-[3-nitro-phenyl]-5-benzyl-pyrimidin. Dagegen entstehen erklärlicherweise aus 3-[3-Nitro-benzyliden]-acetylaceton und Benzaldehyd sowohl 2-[3-Nitro-phenyl]-5-[3-nitro-benzyl]- (28% d. Th.) als auch 2-Phenyl-5-[3-nitro-benzyl]-4,6-dimethyl-pyrimidin (19% d. Th.). Aus IV und *p*-Nitrobenzaldehyd ließ sich bei 60–70° in 30 Minuten das 4,6-Dimethyl-2-[4-nitro-phenyl]-5-benzyl-pyrimidin in 94-proz. Ausbeute gewinnen⁵⁾.

5-Benzyl-pyrimidine wie VI waren bisher nicht bekannt. Bemerkenswerterweise sind sie auch nicht nach der auf dem Pyrimidingebiet so wichtigen Synthese von A. PINNER⁶⁾ darstellbar: 3-Benzyl-acetylaceton war mit Benzamidin unter recht verschiedenen Bedingungen nicht zu VI oder einem anderen Pyrimidin zu kondensieren.



Die aromatischen Aldehyde lassen sich durch Pyridin- oder Chinolinaldehyde ersetzen, der Acetylaceton-Partner in IV ist etwa durch Hexandion-(2,4) vertretbar. So ist das 2-[β -Pyridyl]-pyrimidin VII leicht darstellbar (52% d. Th.), und aus 1,1-Di-

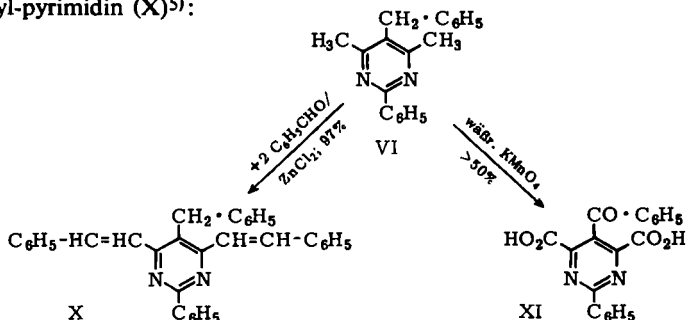
⁴⁾ P. STENBUCK, R. BALTZLY und H. M. HOOD, Abstracts of Papers, 138th Meeting of Amer. chem. Soc., New York, Sept. 1960, S. 18 P/37.

⁵⁾ Näheres bzw. weitere Beispiele bringt die Dissertat. E. SCHMIDT, Univ. Gießen 1962.

⁶⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2519 [1884]; 26, 2122 [1893].

acetyl-2-[α -pyridyl]-äthylen⁷⁾ bildet sich zum Beispiel mit 4-Chlor-benzaldehyd in 54-proz. Ausbeute das Pyrimidin VIII. Aus 1.1-Diacetyl-2-[chinolyl-(2)]-äthylen entsteht in 73-proz. Ausbeute das nicht sehr beständige 4.6-Dimethyl-5-[chinolyl-(2)-methyl]-2-[chinolyl-(2)]-pyrimidin (IX). Pyridyl- und Chinolyl-pyrimidine sind bisher kaum bekannt.

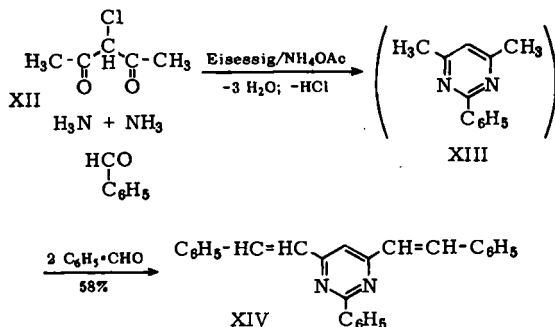
Die beiden Methylgruppen in den 4.6-Stellungen unserer neuen Pyrimidine sind recht reaktionsfähig: mit 2 Moll. Benzaldehyd kondensiert sich z. B. das Pyrimidin VI unter Mitwirkung von etwas Zinkchlorid⁸⁾ quantitativ zum 2-Phenyl-5-benzyl-4.6-distyryl-pyrimidin (X)⁵⁾:



Permanganat greift nicht nur die beiden Methylgruppen in VI an, sondern auch die Benzylgruppe; die gebildete Benzoyl-dicarbonsäure XI wird erwartungsgemäß leicht decarboxyliert.

II

Auch *ms*-Halogen-1.3-diketone lassen sich zu Pyrimidin-Synthesen heranziehen. Aus 3-Chlor-acetylaceton (XII) entsteht schon nach kurzem Erwärmen mit 3 Moll. Benzaldehyd in Eisessig/Ammoniumacetat 2-Phenyl-4.6-distyryl-pyrimidin (XIV; 58% d. Th.):



K. KOKEGUTI⁹⁾ sowie E. OCHIAI¹⁰⁾ hatten das gleiche Pyrimidin XIV durch Kondensation des bei unserer Synthese nicht isolierten Pyrimidins XIII mit Benzaldehyd/Zinkchlorid erhalten.

⁷⁾ R. KUHN und H. R. HENSEL, Chem. Ber. **86**, 1333 [1953].

⁸⁾ Methode: S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 3379 [1903]; A. BOWMAN, J. chem. Soc. [London] **1937**, 494.

⁹⁾ K. KOKEGUTI, J. pharmac. Soc. Japan **59**, 134 [1939]; C. **1939** II, 4216.

¹⁰⁾ E. OCHIAI, Y. TUNODA, I. NAKAYAMA und G. MASUDA, J. pharmac. Soc. Japan **59**, 228 [1939]; C. **1941** I, 1808.

Daß die Verbindung XII hier als 1.3-Diketon und nicht, wie bei anderen Heterocyclen-Synthesen¹¹⁾, als α -Chlorketon reagiert — das Halogen wird auf dem Wege von XII zu XIII erst in der zweiten Phase, unter Aromatisierung des Dihydropyrimidin-Systems, als Anion abgespalten —, ist gewiß recht überraschend. Dabei sind nicht etwa die Zwischenprodukte mit einem Oxazol-Ringsystem anzunehmen, wie bei der Pyrimidin-Synthese von A. DORNOW^{11b)}. Denn deren Übergang in Pyrimidine mit konz. Ammoniak erfordert recht energische Bedingungen; zudem wäre dann das Entstehen von 5-Hydroxy-pyrimidinen zu erwarten.

Die Methylgruppen am nicht isolierten Zwischenprodukt XIII reagieren unter den gewählten Versuchsbedingungen, im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der oben (Kap. I) beschriebenen Synthese aus 3-Benzyliden-acetylaceton (IV \rightarrow VI), so leicht mit dem aromatischen Aldehyd, daß sogar ein Unterschub davon die Distyryl-Verbindung XIV entstehen läßt⁵⁾. Lediglich bei Verwendung von *p*-Nitro-benzaldehyd ließ sich das XIII entsprechende Zwischenprodukt neben dem 6-Mono-[4-nitrostyryl]-Derivat isolieren. Doch gelang auch hier die nachträgliche Umsetzung mit Benzaldehyd/Zinkchlorid leicht. — In Eisessig allein gelingt dagegen die Kondensation von 4.6-Dimethyl-pyrimidinen mit Benzaldehyd nur in geringem Umfang; Ammoniumacetat zeigt sich also auch hier als wirksamer Katalysator für Reaktionen vom Typ einer Knoevenagel-Kondensation¹²⁾.

Styryl- und Distyryl-pyrimidine geben lebhaftere Halochromie-Erscheinungen mit konz. Mineralsäuren; im UV-Licht zeigen sie intensive, meist blaue oder blaugrüne Fluoreszenz.

Ebenso wie 3-Chlor-acetylaceton (XII) eignet sich für die neue Synthese auch etwa *α -Chlor- α -benzoyl-aceton*: Benzaldehyd liefert zu 50% 2.6-Diphenyl-4-styryl-pyrimidin¹³⁾; mit *p*-Nitro-benzaldehyd erhält man in 90 Min. bei der für solche Kondensationen mit Eisessig/Ammoniumacetat besonders günstigen Temperatur von 80 bis 90° zu 90% 4-Methyl-6-phenyl-2-[4-nitro-phenyl]-pyrimidin⁵⁾. Derartige Pyrimidine waren bisher fast ausschließlich durch Decarboxylierung ihrer 5-Carbonsäuren¹⁴⁾ oder durch Phenylierung von 2-Methyl-5-phenyl-pyrimidin¹³⁾ zugänglich.

3-Chlor-hexandion-(2.4) gibt ebenso, etwa mit *m*-Nitro-benzaldehyd, das 6-Äthyl-2-[3-nitro-phenyl]-4-[3-nitro-styryl]-pyrimidin (83% d. Th.)⁵⁾. Schließlich konnte *Dibenzoyl-brommethan* erfolgreich mit Benzaldehyd zum 2.4.6-Triphenyl-pyrimidin¹⁵⁾ (Ausb. 40% d. Th.) kondensiert werden. Die glatte Gewinnung etwa des 2.4-Diphenyl-6-[4-brom-phenyl]-pyrimidins (62% d. Th.) zeigt, daß man in gezielter Weise auch substituierte Phenylkerne einführen kann. Das auf dem neuen Wege leicht in einer Operation zugängliche 4.6-Diphenyl-2-[3-nitro-phenyl]-pyrimidin (65% d. Th.)

11) a) Thiazole: P. BAUMGARTEN, A. DORNOW, K. GUTSCHMIDT und H. KREHL, Ber. dtsh. chem. Ges. 75, 442 [1942].

b) Oxazole: A. DORNOW und H. HELL, Chem. Ber. 93, 1998 [1960].

c) Pyrazole: A. QUILICO und C. MUSANTE, Gazz. chim. ital. 71, 341 [1941].

12) E. KNOEVENAGEL in Friedl. VIII, 1268 [1908], Dtsch. Reichs-Pat. 161 171 vom 1. 12. 1903; C. 1905 II, 179; R. KUHN, W. BADSTÜBNER und CHR. GRUNDMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 98 [1936].

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

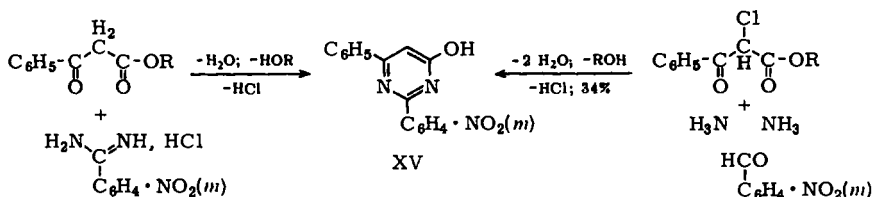
14) Y. ASAHINA und E. KURODA, Ber. dtsh. chem. Ges. 47, 1818 [1914].

15) J. org. Chemistry 16, 461 [1951].

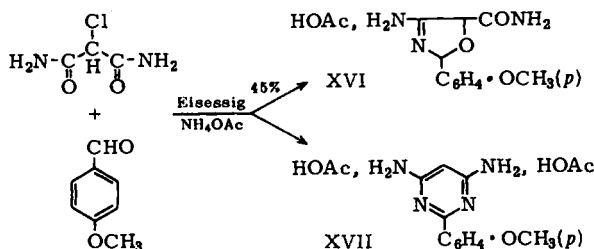
konnten wir nach der Methode von R. M. DODSON und J. K. SEYLER¹⁵⁾, aus Benzalacetophenon und 3-Nitro-benzamidin, nach mühsamer Trennung von mitentstandenen Produkten, nur in 18-proz. Ausbeute erhalten.

Daß die Aromatisierung unter Dehydrohalogenierung sekundär aus einem primär entstehenden Halogen-*dihydropyrimidin* erfolgt, legt auch der Befund nahe, daß aus *Dibenzoyl-carbinolacetat* und Benzaldehyd mit Eisessig/Ammoniumacetat zwar ebenfalls, aber nur in sehr geringer Ausbeute, Triphenylpyrimidin entsteht. Die *ms*-Halogen-1.3-diketone sind bei unserer Pyrimidin-Synthese sämtlichen anderen, in *ms*-Stellung substituierten 1.3-Diketonen überlegen; sie sind zudem leichter zugänglich und liefern bessere Ergebnisse.

Weniger gut eigneten sich dagegen, wie wir fanden, *ms*-Halogen- β -ketoester. Zwar läßt sich etwa aus Benzoyl-chloressigsäure-äthylester und *m*-Nitro-benzaldehyd in Eisessig/Ammoniumacetat das 6-Hydroxy-pyrimidin XV bereiten, doch beträgt die Ausbeute daran höchstens 34% d. Th., so daß die Darstellung nach A. PINNER¹⁶⁾, mit *m*-Nitro-benzamidin, günstiger sein dürfte.



Auch *Halogenmalonester* eignet sich für unsere Synthese nicht. Dagegen führte die Umsetzung von *Chlormalonsäurediamid* mit Anisaldehyd zu zwei Produkten, offenbar einem Oxazolin (XVI)¹⁷⁾ und einem Pyrimidin-hydroacetat (XVII).



Obleich das Pyrimidin XVII — seine Konstitution ist noch nicht bewiesen — nur in einer Ausbeute von 15% d. Th. als Diacetat entsteht, verlangt dieser Weg doch ein gewisses Interesse, da 4.6-Diamino-2-aryl-pyrimidine durch Ringschluß bisher nicht immer leicht zugänglich sind.

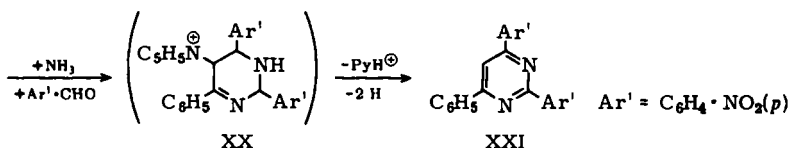
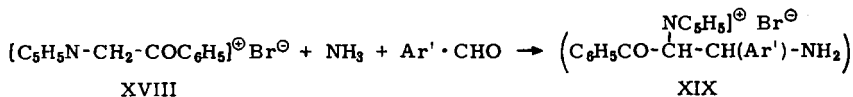
Offenbar ausschließlich substituierte Oxazoline entstanden bei Verwendung von Cumin-statt Anisaldehyd (15% d. Th. an 4-Amino-2-[*p*-cumyl]-5-carbamoyl- Δ^3 -oxazolin-hydroacetat) und aus Brommalonsäure-bis-methylamid mit Benzaldehyd (24% d. Th. an 4-Methylamino-2-phenyl-5-methylcarbamoyl- Δ^3 -oxazolin-hydroacetat).

16) Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 1626 [1889]; 28, 485 [1895].

17) Analog der Oxazol-Synthese von A. DORNOW und H. HELL, vgl. I. c. 11b),

III

Schließlich fanden wir noch einen dritten Weg zu Pyrimidinen. Erhitzt man *N*-Phenacyl-pyridiniumbromid (XVIII) mit 4-Nitro-benzaldehyd in Eisessig/Ammoniumacetat, so erhält man in 76-proz. Ausbeute das Pyrimidin XXI. Als nicht isoliertes Zwischenprodukt könnte man die den Pyridiniumäthanolen¹⁸⁾ entsprechende Mannichbase XIX annehmen, die über ein Tetrahydro- (XX), dann, unter Abspaltung von PyH[⊕], über das Dihydropyrimidin das Triaryl-pyrimidin XXI liefert:



Die Dehydrierung beim Übergang von XX zu XXI wird offenbar im wesentlichen durch den aromatischen Aldehyd bewirkt; denn ein Überschuß daran erhöht die Pyrimidin-Ausbeute beträchtlich.

Auf diesem Wege sind zahlreiche Triarylpyrimidine XXI (Ar' = substituiertes Phenyl) leicht zugänglich⁵⁾; die Ausbeuten sind dann recht gut (57–84% d. Th.), wenn der Phenylkern in XVIII, der in der 6-Stellung von XXI erscheint, Substituenten mit –I-Effekt trägt. Das unsubstituierte 2.4.6-Triphenyl-pyrimidin ist so nicht zugänglich; es wird vielmehr nach DODSON und SEYLER¹⁵⁾ dargestellt bzw. nun auch (s. S. 1166) aus Dibenzoyl-brommethan und Benzaldehyd. Dagegen konnte aus *N*-Acetyl-pyridiniumbromid und *p*-Nitro-benzaldehyd zu 53% d. Th. 2.4-Bis-[4-nitro-phenyl]-6-[4-nitro-styryl]-pyrimidin erhalten werden.

Das Pyrimidin XXI (Ar' = C₆H₄·NO₂(*p*)) entsteht auch aus Phenacyl-*isochinolinium*bromid und *p*-Nitro-benzaldehyd (Ausbeute 45% d. Th.) gegenüber 76.5% beim Pyridiniumsalz; aus dem *Chinolinium*salz dagegen nur zu 5% d. Th.

Auch diese Synthese läßt sich weder in alkoholischem Ammoniak noch in heißem Formamid – dem von H. BREDERECK¹⁹⁾ verwandten kondensierenden Ammoniak-spender – durchführen; das saurere Ameisensäure/Ammoniumformiat-Gemisch eignet sich ebenfalls nicht.

Bei dem nahen inneren Zusammenhang zwischen Cyclimmonium-, insbesondere Pyridinium-, und *Sulfonium*salzen²⁰⁾ überrascht es nicht, daß das Pyrimidin XXI (Ar' = C₆H₄·NO₂(*p*)) in sehr guter Ausbeute (80% d. Th.) auch aus *Dimethylphenacyl-sulfoniumbromid* und *p*-Nitro-benzaldehyd in Eisessig/Ammoniumacetat, unter Abspaltung von Dimethylsulfid, entsteht.

¹⁸⁾ F. KRÖHNKE, *Angew. Chem.* **65**, 616 [1953].

¹⁹⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER, H. G. v. SCHUH und G. THEILIG, *Angew. Chem.* **71**, 765 [1959]; H. BREDERECK, R. GOMPPER und B. GEIGER, *Chem. Ber.* **93**, 1402 [1960].

²⁰⁾ F. KRÖHNKE, H. HARTMANN und F. SCHMIDT, *Liebigs Ann. Chem.* **563**, 15 [1949]; F. KRÖHNKE und H. HARTMANN, *Chem. Ber.* **83**, 90 [1950]; H. BÖHME und W. KRAUSE, *Chem. Ber.* **82**, 426 [1949]; H. BÖHME und P. HELLER, *Chem. Ber.* **86**, 443 [1953]; F. KRÖHNKE, Nachruf auf F. KRÖHNKE, *Chem. Ber.* **92**, CVII und CXIII [1959].

Einige der neu dargestellten Triarylpyrimidine wurden zum Vergleich nach der bisher dafür allein brauchbaren Methode von DODSON und SEYLER¹⁵⁾ bereitet. Obwohl die Ausbeuten gut sind, bleibt man dabei doch auf die schwieriger zugänglichen, substituierten Benzamide angewiesen; außerdem wird die Hälfte des eingesetzten Benzalacetophenons für die Dehydrierungsreaktion verbraucht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.6-Dimethyl-2-phenyl-5-benzyl-pyrimidin (VI): 1.81 ccm (10 mMol) *3-Benzyliden-acetylaceton*²¹⁾ werden in einem Gemisch von 12 ccm *Eisessig* und 9 g *Ammoniumacetat* unter Erwärmen auf 60° gelöst. Dann werden 2 ccm (20 mMol) frisch dest. *Benzaldehyd* zugetropft; nach 20 Min. läßt man das Gemisch langsam erkalten und bewahrt es noch 24 Stdn. bei Raumtemperatur auf. Die abgetrennten Kristalle werden mit kaltem 50-proz. Methanol gewaschen. Versetzt man die auf 80° erwärmte Reaktionslösung mit 5 ccm Wasser, so fällt weiteres *Pyrimidin VI* aus. Gesamtausb. 1.48 g (54% d. Th.); das Produkt ist nahezu rein. Aus 5 Tln. Methanol erscheinen farblose Nadeln vom Schmp. 96–97°, gut löslich in Dimethylformamid, Pyridin, mäßig in Benzol, Äthanol und Methanol.

$C_{19}H_{18}N_2$ (274.3) Ber. C 83.17 H 6.61 N 10.21
Gef. C 82.98, 82.93 H 6.61, 6.90 N 10.20, 10.38

In gleicher Ausbeute, aber präparativ fast noch einfacher, erhält man VI wie folgt: Man löst 1.5 g *Hydrobenzamid* (entspr. 15 mMol Aldehyd) in 10 ccm *Eisessig*/7 g *Ammoniumacetat* und tropft bei 60–70° 1.81 ccm (10 mMol) *IV* zu. Nach 2 Stdn. läßt man erkalten und filtriert. — Läßt man einen 10-mMol-Ansatz ohne Erwärmen 40 Tage bei Raumtemperatur stehen, so erhält man nach Auswaschen 1.51 g (55% d. Th.) reines *Pyrimidin VI* vom Schmp. 95–96°.

4.6-Dimethyl-2-[3-nitro-phenyl]-5-[3-nitro-benzyl]-pyrimidin: 0.51 ccm (5 mMol) *Acetylaceton* und 1.5 g (10 mMol) *3-Nitro-benzaldehyd* löst man in 6 ccm *Eisessig*/4.5 g *Ammoniumacetat* unter Erwärmen und beläßt das Gemisch 3 Tage bei Raumtemperatur. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus 3 ccm siedendem Pyridin mit 5 ccm Methanol gefällt. Man erhält 0.28 g (16% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 200–201°, gut löslich in Dimethylformamid, mäßig löslich in Chloroform, Pyridin und Benzol; schwer löslich in Äthanol, Methanol und Äther, unlöslich in Wasser. Das gleiche Pyrimidin erhält man in 55-proz. Ausb. aus *3-[3-Nitro-benzyliden]-acetylaceton*⁵⁾ und *3-Nitro-benzaldehyd*.

$C_{19}H_{16}N_4O_4$ (364.3) Ber. C 62.61 H 4.43 N 15.37 Gef. C 62.51 H 4.31 N 15.21, 15.58

Die nachfolgend beschriebenen substituierten 5-Benzyl-pyrimidine werden im Prinzip wie oben durch Erwärmen von jeweils 10 mMol 3-Aryliden-acetylaceton mit 15–20 mMol Aldehyd in einer Mischung von 12 ccm *Eisessig* und 9 g *Ammoniumacetat* dargestellt.

4.6-Dimethyl-2-[3-nitro-phenyl]-5-benzyl-pyrimidin aus IV und 3-Nitro-benzaldehyd: Man erwärmt 1 Stde. auf 70° und beläßt noch 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Aus 5 Tln. siedendem Pyridin fällt Methanol 1.75 g (55% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 127°. Nochmals aus Pyridin/Methanol gereinigt, schmilzt die Substanz bei 131°.

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319.3) Ber. C 71.47 H 5.36 N 13.16 Gef. C 71.60 H 5.40 N 13.27

4.6-Dimethyl-2-phenyl-5-[3-nitro-benzyl]-pyrimidin (a) und 4.6-Dimethyl-2-[3-nitro-phenyl]-5-[3-nitro-benzyl]-pyrimidin (b) aus 3-[3-Nitro-benzyliden]-acetylaceton²⁾ und Benzaldehyd: Man nimmt einen größeren Überschuß an Aldehyd (20 mMol); nach 30 Min. bei 60–70° bewahrt man das Gemisch 24 Stdn. bei Raumtemperatur auf. Die abgetrennte Kristallmasse

²¹⁾ E. KNOEVENAGEL und W. FABER, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2775 [1898].

wird in 6 ccm siedendem Pyridin gelöst; mit 4 ccm Methanol fallen 0.5 g (28% d. Th.) des *Pyrimidins b* vom Schmp. 180—188°. Weitere 7 ccm Methanol fällen 0.6 g (19% d. Th.) des *Pyrimidins a* (Schmp. roh: 118°). Dieses wird zweimal aus 10 Tln. Äthanol zu farblosen Nadeln vom Schmp. 125° umkristallisiert.

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319.3) Ber. C 71.47 H 5.36 N 13.16 O 10.02

Gef. C 71.30 H 5.30 N 13.30 O 9.40

Die Substanz ist gut löslich in Dimethylformamid und Pyridin, mäßig in Benzol, Äthanol, schwer in Methanol und Äther. Die Ausbeuten beziehen sich auf den durch Spaltung des 3-[3-Nitro-benzyliden]-acetylacetons freigewordenen 3-Nitro-benzaldehyd.

Das Pyrimidin *b* bildet aus Pyridin/Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 200—201°; Misch-Schmp. mit dem nach S. 1169 dargestellten Produkt 200—201°.

4.6-Dimethyl-2-[4-nitro-phenyl]-5-benzyl-pyrimidin: 2.28 g (15 mMol) 4-Nitro-benzaldehyd werden bei 60—70° in 12 ccm *Eisessig* gelöst, dann gibt man 1.81 ccm (10 mMol) *IV* dazu und zuletzt noch 9 g *Ammoniumacetat*. Nach 30 Min. läßt man erkalten und filtriert 24 Stdn. später. Man erhält 3.0 g (94% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 178—180°. Aus 5 Tln. siedendem Pyridin fallen auf Zusatz von wenig Methanol hellgelbe Nadeln vom Schmp. 183°, etwas schwerer löslich als das 3-Nitro-Derivat.

$C_{19}H_{17}N_3O_2$ (319.3) Ber. C 71.47 H 5.36 N 13.16 Gef. C 71.80 H 5.40 N 13.32

3-Benzyliden-hexandion-(2.4): *Hexandion-(2.4)*²²⁾ wird analog der von E. KNOEVENAGEL und W. FABER²¹⁾ für Acetylaceton angegebenen Methode mit *Benzaldehyd* kondensiert. Man erhält ein farbloses Öl vom Sdp.₁₅ 188—191°; Ausb. 70% d. Th.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202.2) Ber. C 77.20 H 6.98 Gef. C 77.04 H 7.20

4-Methyl-6-äthyl-5-benzyl-2-[β-pyridyl]-pyrimidin (*VII*): 2.02 g (1.83 ccm) (10 mMol) 3-Benzyliden-hexandion-(2.4) und 1.6 g (15 mMol) *Pyridin-aldehyd-(3)* werden in 12 ccm *Eisessig*/9 g *Ammoniumacetat* 40 Min. auf 60—70° erwärmt. Nach 24 Stdn. werden überschüss. Aldehyd und *Eisessig* mit Wasserdampf abgetrieben; das im Destillierkolben abgeschiedene Öl erstarrt beim Abkühlen. Die Flüssigkeit wird dekantiert, der Rückstand mit 5 ccm Methanol, 1 ccm Aceton und 1 ccm Äther aufgenommen. Mit methanol. *Pikrinsäure* fallen gelbe Stäbchen vom Schmp. 175—177° (2.7 g = 52% d. Th.). Aus Dimethylformamid/Äthanol (1 : 2) umkristallisiert, schmilzt das *Pikrat* bei 178—179°.

$C_{19}H_{19}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (518.5) Ber. N 16.21 O 21.60 Gef. N 16.39 O 21.49

Freie Base: Das *Pikrat* wird mit wenig wäßr. *Ammoniak* kurz aufgeköcht; das sich ausscheidende Öl erstarrt nach einigem Verweilen im Eisschrank. Aus wenig 50-proz. Äthanol fallen farblose Blättchen vom Schmp. 73—74°.

$C_{19}H_{19}N_3$ (289.4) Ber. C 78.72 H 6.68 Gef. C 78.86 H 6.62

4.6-Dimethyl-5-[α-pyridylmethyl]-2-[4-chlor-phenyl]-pyrimidin (*VIII*) aus 1.1-Diacetyl-2-[α-pyridyl]-äthylen⁷⁾ und 4-Chlor-benzaldehyd: Nach 30 Min. Reaktionsdauer bei 70—80° läßt man langsam erkalten und rührt nach weiteren 15 Min. 4 ccm 50-proz. Methanol ein. Nach dreitägigem Aufbewahren im Eisschrank sind dicke Stäbchen auskristallisiert, die bei 123—124° schmelzen. Behandelt man die Reaktionslösung wie oben mit Wasserdampf, so erhält man einen festen Rückstand, der auf Zusatz von 2 ccm Methanol/1 ccm Aceton kristallin wird und dann ebenfalls bei 122—124° schmilzt. Gesamtausb. 1.65 g (53% d. Th.). Aus 10 Tln. Äthanol fallen farblose Prismen vom Schmp. 126—128°.

$C_{18}H_{16}ClN_3$ (309.8) Ber. C 69.79 H 5.20 N 13.57 Gef. C 70.07 H 5.21 N 13.79

²²⁾ R. LEVINE, J. A. CONROY, J. T. ADAMS und CH. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 67, 1511 [1945].

VIII-Pikrat: Gelbe, rhombische Blättchen vom Schmp. 190—191°.

$C_{18}H_{16}ClN_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (538.9) Ber. N 15.60 Gef. N 15.82

1.1-Diacetyl-2-[chinolyl-(2)-äthyl]-Chinolin-aldehyd-(2) wird analog der von R. KUHN und H. R. HENSEL⁷⁾ für Pyridin-aldehyd-(2) angegebenen Vorschrift mit *Acetylaceton* kondensiert. Gelbliche Prismen aus Äthanol; Schmp. 145—146°.

$C_{15}H_{13}NO_2$ (239.3) Ber. N 5.85 Gef. N 6.08

4.6-Dimethyl-5-[chinolyl-(2)-methyl]-2-[chinolyl-(2)]-pyrimidin (IX): Die Lösung von 1.18 g (5 mMol) des vorstehenden Äthylens und 1.18 g (7.5 mMol) *Chinolin-aldehyd-(2)* in 6 ccm *Eisessig* wird mit 4 g *Ammoniumacetat* versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad gerührt. Es empfiehlt sich anzupfropfen. Man setzt 4 ccm Methanol zu und erhält bei langsamem Abkühlen der Mischung 1.4 g (74% d. Th.) schmutziggelbe Nadeln, die bei 260—265° schmelzen. Die Substanz läßt sich aus 100° warmem Dimethylformamid mit wenig Äthanol umfällen, bei höherer Temperatur zersetzt sie sich; aus Pyridin gelbe Nadeln vom Schmp. 270—271°.

$C_{25}H_{20}N_4$ (376.5) Ber. C 79.76 H 5.35 N 14.88 Gef. C 80.08 H 4.98 N 15.10

2-Phenyl-5-benzyl-4.6-distyryl-pyrimidin (X): 1 g *VI* wird mit 4 ccm *Benzaldehyd* und 0.3 g wasserfreiem *Zinkchlorid*⁸⁾ in einer kleinen Druckflasche 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach Waschen des Kristallbreis mit Äthanol erhält man 1.6 g (97% d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 196°, die, je einmal aus Benzol und aus Pyridin/Methanol umkristallisiert, in blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 197.5° übergehen; mäßig löslich in Benzol, Petroläther, Eisessig und Pyridin, schwer löslich in Äthanol. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist tiefrot und fluoresziert.

$C_{33}H_{26}N_2$ (450.5) Ber. C 87.96 H 5.82 N 6.22 Gef. C 87.97 H 5.64 N 6.48

2-Phenyl-5-benzoyl-pyrimidin-dicarbonensäure-(4.6) (XI): Die Suspension von 2.25 g (8.2 mMol) *VI* in 525 ccm wäbr. 1-proz. *KMnO₄*-Lösung²³⁾ wird 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht; Mangandioxyd und andere unlösliche Produkte werden heiß abfiltriert, das überschüss. *KMnO₄* wird mit *SO₂* entfärbt. Aus der i. Vak. auf ein Drittel eingedampften Lösung scheidet sich die *Dicarbonensäure* in farblosen Nadeln (1.5 g; 53% d. Th.) aus; aus 50-proz. Essigsäure Schmp. 184° (Zers.). Auf die weitere Reinigung der noch etwas aschehaltigen Substanz wurde verzichtet.

$C_{19}H_{12}N_2O_5$ (348.3) Ber. N 8.04 O 22.97 Gef. N 8.39 O 23.00

Die Substanz löst sich in Natriumcarbonatlösung und wird durch verd. Salzsäure wieder unverändert ausgefällt. Sie ist leicht löslich in Pyridin, Eisessig, Äthanol, mäßig löslich in Methanol und heißem Wasser.

2-Phenyl-5-benzoyl-pyrimidin: 0.8 g (2.3 mMol) *Dicarbonensäure XI* werden in einer Mischung von 6 ccm Eisessig und 1 ccm Acetanhydrid 5 Stdn. unter gelindem Rückfluß (120°) erhitzt. Dann wird durch Zugabe verd. Natronlauge restliche Säure in Lösung gehalten und das decarboxylierte Produkt ausgefällt. Ausb. 0.55 g (91% d. Th.); aus 2 ccm Pyridin/4 ccm Methanol kommen hellrosa, prismatische Kristalle vom Schmp. 91—92°.

$C_{17}H_{12}N_2O$ (260.3) Ber. C 78.44 H 4.64 N 10.76 Gef. C 78.73 H 4.47 N 10.83

2-Phenyl-5-benzoyl-pyrimidin-oxim: Aus 50-proz. Äthanol feine Nadelchen vom Schmp. 194—195° (Zers.).

$C_{17}H_{13}N_3O$ (275.3) Ber. C 74.17 H 4.76 N 15.27 Gef. C 74.43 H 4.51 N 15.50

²³⁾ A. BOWMAN, J. chem. Soc. [London] 1937, 494; vgl. J. SCHLENKER, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 2812 [1901].

2-Phenyl-4,6-distyryl-pyrimidin (XIV): 1.34 g (1.18 ccm) (10 mMol) *3-Chlor-acetylaceton*²⁴ (XII) werden mit 3.7 g (3.5 ccm; 35 mMol) *Benzaldehyd* und 6 g *Ammoniumacetat* in 8 ccm *Eisessig* 1 Stde. bei 70–80° gerührt. Man läßt langsam unter Rühren erkalten und filtriert nach mehreren Stdn. Nach Waschen mit Methanol und heißem Wasser schmelzen die erhaltenen Nadeln (2.1 g = 58% d. Th.) bei 145–150°. Aus Propanol fallen feine Nadeln, Spieße und Nadelbüschel vom Schmp. 160–161° (Lit. 9, 10¹): 158.5–159°).

$C_{26}H_{20}N_2$ (360.4) Ber. C 86.63 H 5.59 N 7.77 Gef. C 86.71 H 5.55 N 7.67

Die Verbindung ist gut löslich in Dimethylformamid, Pyridin, mäßig löslich in Propanol und Äthanol. Die Lösung in konz. Schwefelsäure ist tiefrot und fluoresziert bei Tageslicht. Die alkoholische Lösung fluoresziert im UV-Licht blau.

Entsprechende Distyryl-pyrimidine⁵ entstehen mit Anisaldehyd (73% d. Th.), 2,4-Dichlor-benzaldehyd (88%) und 4-Chlor-benzaldehyd (50%).

4,6-Dimethyl-2-[4-nitro-phenyl]-pyrimidin: 1.34 g (10 mMol) *3-Chlor-acetylaceton* und 2.27 g (15 mMol) *4-Nitro-benzaldehyd* wurden in 12 ccm *Eisessig* + 9 g *Ammoniumacetat* 2 Stdn. unter Rückfluß (140–150°) erhitzt. Dann wurde das Ganze auf Eiswasser gegossen; den rotbraunen Kuchen trocknete man auf Ton, löste in heißem Pyridin und versetzte die Lösung mit 50-proz. Methanol bis zur Fällung. Es resultierten 1.28 g (56% d. Th.) eines roten, mikrokristallinen Pulvers vom Schmp. 157–168°; nochmals aus Pyridin/Methanol umkristallisiert, schmolz das hellrote Pulver bei 157–160°²⁵).

2-[4-Nitro-phenyl]-4,6-distyryl-pyrimidin: Das vorstehend erhaltene rohe Pulver vom Schmp. 157–160° wurde, wie schon oben beschrieben, mit *Benzaldehyd*/ZnCl₂ bei 150° umgesetzt. Es resultierten grünlichgraue Kristalle (80% d. Th.); diese wurden zweimal aus reinem Pyridin umkristallisiert zu hellgelben Nadeln und Spießen vom Schmp. 258°.

$C_{26}H_{19}N_3O_2$ (405.5) Ber. C 77.02 H 4.72 N 10.37 Gef. C 76.87 H 4.67 N 10.66

Mit konz. Schwefelsäure gibt die Substanz eine rotviolette, bei Tageslicht gelbrot fluoreszierende Lösung. Im UV-Licht fluoresziert die alkoholische Lösung schwach bläulich.

4-Methyl-2-[4-nitro-phenyl]-6-[4-nitro-styryl]-pyrimidin und 2-[4-Nitro-phenyl]-4-styryl-6-[4-nitro-styryl]-pyrimidin: 1.34 g (10 mMol) *3-Chlor-acetylaceton* wurden mit 2.27 g (15 mMol) *4-Nitro-benzaldehyd* und 6 ccm *Eisessig*/5 g *Ammoniumacetat* 2 Stdn. auf dem Wasserbad auf 80–90° erhitzt. Nach Zusatz von 6 ccm Methanol und Kühlen wurden 1.5 g eines gelbbraunen Pulvers abfiltriert, das bei 255–260° (nach mehrmaligem Reinigen aus Pyridin bei 260–262°) schmolz; die gelblichen, unregelmäßigen Kristalle geben mit konz. Schwefelsäure die für Styryl-pyrimidine charakteristische, in diesem Falle tiefrote, Farbreaktion, aber ohne Fluoreszenz. Die Substanz lieferte keine genauen Analysenzahlen und wurde daher mit *Benzaldehyd*/ZnCl₂ (s. oben) umgesetzt. Die anfallenden grauen Kristalle (100% d. Th.) bildeten aus Pyridin hellgelbe Lanzetten vom Schmp. 295°.

$C_{26}H_{18}N_4O_4$ (450.5) Ber. C 69.33 H 4.03 N 12.44 Gef. C 69.12 H 4.04 N 12.78

Mit konz. Schwefelsäure zeigt sich tiefrote Färbung, aber ohne Fluoreszenz; auch im UV-Licht fluoresziert diese Distyryl-Verbindung nicht.

4-Methyl-6-phenyl-2-[4-nitro-phenyl]-pyrimidin: 0.98 g (5 mMol) *α-Chlor-α-benzoyl-aceton*²⁶ werden mit 1.5 g (10 mMol) *4-Nitro-benzaldehyd* in 4 ccm *Eisessig* und 3 g *Ammoniumacetat* 90 Min. auf 80–90° erwärmt. Die ausgeschiedenen Kristalle, nach Waschen mit Methanol

²⁴ P. W. NEBER und H. WÖRNER, Liebigs Ann. Chem. 526, 181 [1936].

²⁵ Vgl. E. D. BERGMANN, H. BENDAS und M. D'AVILLA, J. org. Chemistry 18, 64 [1953]: Schmp. 167°.

²⁶ A. K. MACBETH, J. chem. Soc. [London] 123 II, 1128 [1923].

und heißem Wasser 1.32 g (90% d. Th.), werden aus Dimethylformamid/Methanol zu hellgelben Warzen und winzigen Nadelchen vom Schmp. 179–180° umkristallisiert.

$C_{17}H_{13}N_3O_2$ (291.3) Ber. C 70.10 H 4.49 N 14.43 O 10.99
Gef. C 69.86 H 4.60 N 14.68 O 11.20

Aus *α*-Chlor-*α*-benzoyl-aceton und Benzaldehyd entsteht zu 50% d. Th. das 2,6-Diphenyl-4-styryl-pyrimidin; aus Äthanol fast farblose Nadeln vom Schmp. 132° (Lit.¹⁴): 130°.

6-Äthyl-2-[3-nitro-phenyl]-4-[3-nitro-styryl]-pyrimidin: Die Lösung von 2.23 g (15 mMol) 3-Chlor-hexandion-(2.4)²⁷, 4.6 g (30 mMol) 3-Nitro-benzaldehyd und 6 g Ammoniumacetat in 8 ccm Eisessig wird 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Mischung wird mit 15 ccm Wasser versetzt, der ausgefallene Kuchen auf Ton getrocknet: 4.7 g (83% d. Th.). Zuerst wird aus Pyridin mit Wasser umgefällt, dann aus Dimethylformamid/Äthanol umkristallisiert: hellgelbe, verfilzte Nadeln vom Schmp. 258–259°.

$C_{20}H_{16}N_4O_4$ (376.4) Ber. C 63.82 H 4.28 N 14.89 Gef. C 63.78 H 4.26 N 14.65

Mit konz. Schwefelsäure gibt die Substanz eine orangegelbe Färbung.

2,4,6-Triphenyl-pyrimidin: 1.5 g (5 mMol) Dibenzoyl-brommethan²⁸ werden mit 1 ccm (10 mMol) Benzaldehyd in 4 ccm Eisessig und 3 g Ammoniumacetat 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach mehrstdg. Belassen bei Raumtemperatur werden die ausgeschiedenen Nadeln (0.5 g) mit Wasser und Methanol gewaschen, sie sind fast rein. Aus der Reaktionslösung fällt auf Zusatz von Wasser weiteres Pyrimidin (0.1 g) aus; Gesamtausb. 0.6 g (40% d. Th.). Aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 185–186°, Lit.-Schmp.^{14,15}) ebenso.

$C_{22}H_{16}N_2$ (308.4) Ber. N 9.09 Gef. N 9.35

4-Brom-dibenzoyl-brommethan: Durch Bromieren von 4-Brom-dibenzoylmethan²⁹) nach v. PECHMANN²⁸) erhält man farblose Nadeln (aus Chloroform/Ligroin), die bei 120° schmelzen.

2,4-Diphenyl-6-[4-brom-phenyl]-pyrimidin: 1.9 g (5 mMol) 4-Brom-dibenzoyl-brommethan werden mit 1 ccm (10 mMol) Benzaldehyd, 3 g Ammoniumacetat/4 ccm Eisessig 3 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; dann wird mit Wasser gefällt. Die zunächst ölige Schmiere erstarrt nach einiger Zeit, der resultierende Kristallbrei wird auf Ton getrocknet; man erhält 1.2 g (62%) Kristalle. Aus Äthanol (auf Animpfen oder Kratzen) farblose Stäbchen vom Schmp. 166°.

$C_{22}H_{15}BrN_2$ (387.3) Ber. N 7.23 Gef. N 7.43

4,6-Diphenyl-2-[3-nitro-phenyl]-pyrimidin: 3 g (10 mMol) Dibenzoyl-brommethan werden mit 2.2 g (15 mMol) 3-Nitro-benzaldehyd in 6 g Ammoniumacetat/8 ccm Eisessig 5 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden mit Methanol/Wasser ausgewaschen, es bleiben 2.3 g (65% d. Th.). Aus n-Propanol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 193°.

$C_{22}H_{15}N_3O_2$ (353.4) Ber. N 11.89 Gef. N 11.98

Das gleiche Pyrimidin entstand nach der Methode von DODSON und SEYLER¹⁵) aus Benzalacetophenon und 3-Nitro-benzamidin³⁰); allerdings war die Trennung von mitentstandenen Produkten mühsam, es resultierten nur 18% d. Th. an Pyrimidin. Misch-Schmp. mit dem vorstehenden Produkt 193°.

2,4,6-Triphenyl-pyrimidin aus Dibenzoyl-carbinolacetat: 1.41 g (5 mMol) Dibenzoyl-carbinolacetat²⁷) und 1 ccm (10 mMol) Benzaldehyd wurden in 3 g Ammoniumacetat/4 ccm Eisessig

²⁷) Das schon von G. T. MORGAN und H. G. REEVES, J. chem. Soc. [London] 123, 448 [1923], beschriebene 3-Chlor-hexandion-(2.4) gewinnt man für präparative Zwecke besser durch Chlorierung von Hexandion-(2.4)²²) mit Sulfurylchlorid^{24,5}).

²⁸) R. DE NEUFVILLE und H. v. PECHMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 23, 3377 [1890].

²⁹) C. WEYGAND, Liebigs Ann. Chem. 459, 118 [1927].

³⁰) W. LOSSEN, Liebigs Ann. Chem. 265, 144 [1891].

14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit 5 ccm kaltem Wasser gefällt, der Kristallbrei mit Äthanol aufgenommen. (Als Rückstand blieben gelbe, schwer lösliche Prismen vom Schmp. 285°.) Aus der äthanol. Lösung fielen nach einiger Zeit 0.15 g (10% d. Th.) des erwarteten *Pyrimidins*; aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp. 185–186°.

6-Hydroxy-4-phenyl-2-[3-nitro-phenyl]-pyrimidin (XV): 2.26 g (10 mMol) *Benzoyl-chlor-essigsäure-äthylester*³¹⁾ werden mit 2.25 g (15 mMol) *3-Nitro-benzaldehyd* in 6 g *Ammoniumacetat*/8 ccm *Eisessig* 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die beim Erkalten ausgeschiedenen Warzen werden mit Methanol gewaschen und schmelzen bei 295°. Löst man diese (0.7 g) in heißem Dimethylformamid, so fallen mit Methanol zunächst blaßgelbe Nadeln (0.31 g) vom Schmp. 271°, außerdem noch farblose Nadelchen, die bei 308–309° schmelzen.

Aus der Reaktionslösung fallen mit Wasser noch ca. 0.2 g des 6-Hydroxy-pyrimidins vom Schmp. 271°; Gesamtausb. 0.5 g (34% d. Th.). Nach nochmaliger Reinigung aus Dimethylformamid/Methanol blaßgelbe Nadeln und Stäbchen vom Schmp. 271° (Lit.¹⁶⁾: 271°).



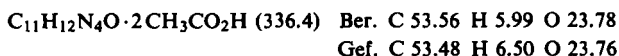
Aus der Mutterlauge kann man ein weiteres Produkt vom Schmp. 324° isolieren.

Umsetzung von Chlormalonsäurediamid mit Anisaldehyd: Die Lösung von 1.36 g (10 mMol) *Chlormalonsäurediamid*³²⁾ und 1.2 ccm (10 mMol) *Anisaldehyd* in 4 g *Ammoniumacetat*/5 ccm *Eisessig* wurde 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzte man die erkaltete Lösung mit 30 ccm Wasser, beließ 2 Tage im Eisschrank, sortierte die ausgeschiedenen Kristalle, farblose Warzen und rote Nadelchen, zunächst aus und kristallisierte dann getrennt um.

Die farblose Fraktion ergab aus Propanol sternförmig angeordnete Spieße vom Schmp. 216° (1.3 g = 45% d. Th. Oxazolin). Aus den Propanol-Mutterlaugen fiel mit Wasser noch eine geringe Menge der roten Substanz.

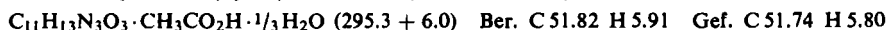
Die rote Substanz bildete aus Äthanol hellrosa Nadelchen vom Schmp. 234° (0.5 g = 15% d. Th. Pyrimidin).

4.6-Diamino-2-[4-methoxy-phenyl]-pyrimidin-bis-hydroacetat (XVII)

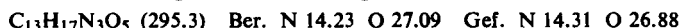


Das Produkt vom Schmp. 216° enthält Kristallwasser: Verlust und Wiederaufnahme nach 20 Stdn. bei 75° i. Vak.: 2.03% = $\frac{1}{3}$ H₂O.

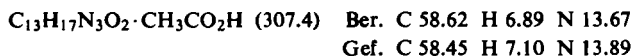
4-Amino-2-[4-methoxy-phenyl]-5-carbamoyl-Δ³-oxazolin-hydroacetat (XVI)



Zur N- und O-Bestimmung wurde das zuvor getrocknete Produkt benutzt.



4-Amino-2-[p-cumyl]-5-carbamoyl-Δ³-oxazolin-hydroacetat: *Chlormalonsäurediamid* wird wie vorstehend mit Cuminaldehyd umgesetzt. Es resultieren 0.4 g (15% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 235–237°. Aus Methanol farblose Stäbchen vom Schmp. 237°, ohne Kristallwasser.



Die hier beschriebenen Oxazoline sind nur als Hydroacetate beständig; durch Alkalien und Säuren werden sie sofort zersetzt. Auch gelingt es nicht, aus dem Hydroacetat die freie Base zu isolieren.

³¹⁾ A. PERATONER, Gazz. chim. ital. 22 II, 41 [1892].

³²⁾ M. CONRAD und C. A. BISCHOFF, Liebigs Ann. Chem. 209, 231 [1881].

4-Methylamino-2-phenyl-5-methylcarbamoyl- Δ^3 -oxazolin-hydroacetat: Die Lösung von 2 g (10 mMol) *Brommalonsäure-bis-methylamid*³³⁾ und 1.5 ccm (15 mMol) *Benzaldehyd* in 4 g *Ammoniumacetat*/5 ccm *Eisessig* wird 7 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; die bei 0° mit NaOH alkalisch gemachte Lösung wird noch zwei Tage im Eisschrank gekühlt. Man erhält 0.7 g (24% d. Th.) farblose Nadelbüschel. Aus wenig Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 223 bis 225°, leicht löslich in Äthanol, Methanol, Eisessig und Wasser. Die Verbindung enthält Kristallwasser: Verlust und Wiederaufnahme: 2.88% = 1/2 H₂O.

C₁₂H₁₅N₃O₂ · CH₃CO₂H · 1/2 H₂O (302.3) Ber. C 55.62 H 6.67 O 23.81
Gef. C 55.48 H 6.69 O 23.96

6-Phenyl-2.4-bis-[4-nitro-phenyl]-pyrimidin (XXI): Die Lösung von 2.78 g (10 mMol) *N-Phenacyl-pyridiniumbromid* (XVIII) und 3.78 g (25 mMol) *4-Nitro-benzaldehyd* in 8 ccm *Eisessig* wird mit 6 g *Ammoniumacetat* versetzt und 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 6 ccm Methanol kurz aufgekocht; der rotbraune Kristallbrei wird abgesaugt und mit Methanol und heißem Wasser abwechselnd ausgewaschen. Man erhält so 3.1 g (76.5% d. Th.) rotbraune Kristalle, die bei 255–260° schmelzen. Aus Dimethylformamid (nicht zu lange erhitzen!) fallen lanzettförmige, schmutzig-gelbe Kriställchen vom Schmp. 293–294°, in den üblichen organischen Lösungsmitteln wie Benzol, Chloroform, Äthanol und Äther schwerlöslich bis unlöslich, in heißem Dimethylformamid und Pyridin mäßig löslich.

C₂₂H₁₄N₄O₄ (398.4) Ber. C 66.31 H 3.54 N 14.05 Gef. C 66.14 H 3.59 N 14.20

2.4-Bis-[4-nitro-phenyl]-6-[4-nitro-styryl]-pyrimidin: 1.1 g (5 mMol) *N-Acetyl-pyridiniumbromid* und 3 g (20 mMol) *4-Nitro-benzaldehyd* werden in 7 ccm heißem *Eisessig* gelöst; nach Zufügen von 4 g *Ammoniumacetat* wird 20 Min. zum Sieden erhitzt. Man läßt langsam erkalten und filtriert nach einigen Stdn. Der Kristallbrei wird mit Methanol und Wasser gewaschen, zurück bleiben 1.25 g (53% d. Th.) eines rotbraunen Pulvers vom Schmp. 250 bis 260°. Es wird einmal aus Pyridin mit Methanol umgefällt und zweimal aus Dimethylformamid umkristallisiert zu hellgelben Kriställchen vom Schmp. 348–354°.

C₂₄H₁₅N₅O₆ (469.4) Ber. C 61.41 H 3.22 N 14.92 O 20.45
Gef. C 61.61 H 2.84 N 14.59 O 20.16

Mit konz. Schwefelsäure zeigt die Substanz eine gelborange Färbung. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung schwer bis unlöslich.

6-Phenyl-2.4-bis-[4-nitro-phenyl]-pyrimidin (XXI)

a) Aus *N-Phenacyl-isochinoliniumbromid* und *4-Nitro-benzaldehyd*: Ansatz und Aufarbeitung wie oben; Rohausb. 1.8 g (45%). Aus Dimethylformamid gelbliche Stäbchen und längliche Prismen vom Schmp. und Misch-Schmp. 293–294°.

b) Der gleiche Versuch mit *N-Phenacyl-chinoliniumbromid* liefert 0.2 g (5% d. Th.) gelbbraune Stäbchen. Aus Dimethylformamid fallen längliche Prismen und Stäbchen vom Schmp. und Misch-Schmp. 293–294°.

c) Aus *Dimethyl-phenacyl-sulfoniumbromid*¹⁹⁾ und *4-Nitro-benzaldehyd*: Ansatz und Aufarbeitung wie oben; es bleiben 3.5 g (80%) rotbraune Kristalle, die bei 250–260° schmelzen. Man kristallisiert zweimal aus Dimethylformamid um zu gelblichen, lanzettförmigen Prismen vom Schmp. und Misch-Schmp. 293–294°.

C₂₂H₁₄N₄O₄ (398.4) Ber. C 66.31 H 3.54 N 14.05 Gef. C 66.14 H 3.55 N 14.20

³³⁾ M. FREUND, Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 134 [1884]; J. V. BAKES, R. W. WEST und M. A. WHITELEY, J. chem. Soc. [London] 119, 365 [1921].