

HELLMUT BREDERECK, RÜDIGER SELL und FRANZ EFFENBERGER

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, IV¹⁾

Synthesen heterocyclischer Aldehyde. Pyrimidinaldehyd-(4)

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

(Eingegangen am 13. Juni 1964)

Unter Verwendung von bifunktionellen Verbindungen mit einer Aldehydacetalgruppe werden mit geeigneten Ringschlußkomponenten heterocyclische Aldehydacetale bzw. Aldehyde erhalten. Aus [β -Dimethylamino-vinyl]-glyoxal-diäthylacetal und Formamidinacetat erhält man Pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal und daraus als ersten Pyrimidinaldehyd den freien Pyrimidinaldehyd-(4). Dessen Eigenschaften sowie Umsetzungen werden beschrieben.

Wir haben in zahlreichen Arbeiten über die Umsetzung von Formamid mit 1.3-bifunktionellen Verbindungen zu Pyrimidinen sowie mit 1.2-bifunktionellen Verbindungen zu Imidazolen und Oxazolen berichtet²⁾. Aus Tris-formamino-methan und Verbindungen mit aktiven Methylene- bzw. Methylgruppen (z. B. Ketonen) erhielten wir ebenfalls Pyrimidine³⁾. Diese Reaktion verläuft über das intermediär entstehende Formylformamidin⁴⁾.

Bei Verwendung von 1.2- bzw. 1.3-bifunktionellen Verbindungen mit einer Aldehydacetal-Gruppe war die Bildung von heterocyclischen Aldehydacetalen zu erwarten.

Als bifunktionelle Verbindungen setzten wir ein: α - γ -Diketo-valeraldehyd-diäthylacetal (Diäthoxyacetylaceton, I), α -Hydroxy- β -keto-butyrinaldehyd-dimethylacetal (II), Methylglyoxal-diäthylacetal (III) sowie das aus III leicht darstellbare [β -Dimethylamino-vinyl]-glyoxal-diäthylacetal (IV).

I ist durch Claisen-Kondensation von Diäthoxyessigsäure-äthylester mit Aceton gut zugänglich⁵⁻⁷⁾. II haben wir nach der von R. MÜLLER und H. PLENIKER⁸⁾ beschriebenen Methode, III aus dem durch Claisen-Kondensation des Diäthoxyessig-

1) III. Mitteil.: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, E. HENSELEIT und E. H. SCHWEIZER, Chem. Ber. **96**, 1868 [1963].

2) s. Zusammenfassung: H. BREDERECK, R. GOMPPER, H. G. v. SCHUH und G. THEILIG, Angew. Chem. **71**, 753 [1959].

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

4) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und A. HOFMANN, Chem. Ber. **96**, 3260 [1963].

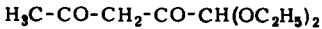
5) L. PANIZZI, Gazz. chim. ital. **73**, 99 [1943], C. A. **38**, 5500, 3 und 5 [1944].

6) W. BRAKER, E. J. PRIBYL, J. T. SHEEHAN, E. R. SPITZMILLER und W. A. LOTT, J. Amer. chem. Soc. **69**, 3072 [1947].

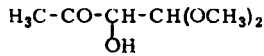
7) E. E. ROYALS und A. G. ROBINSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4161 [1956].

8) Chem. Ber. **92**, 3009 [1959].

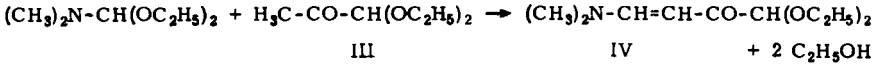
säure-äthylesters mit Essigsäure-äthylester erhältlichen Diäthoxyacetessigester⁹⁾ durch anschließende Ketonspaltung¹⁰⁾ hergestellt. IV synthetisierten wir erstmals aus III und Dimethylformamid-diäthylacetal¹¹⁾.



I



II



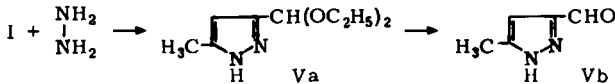
III

IV

+ 2 C₂H₅OH

5(3)-Methyl-pyrazolaldehyd-(3(5)) (Vb)

Durch Umsetzung von I mit Hydrazinsulfat in alkalischer Lösung erhielten wir in sehr guter Ausbeute 5(3)-Methyl-pyrazolaldehyd-(3(5))-diäthylacetal (Va), aus dessen Lösung in 1-proz. Salzsäure der freie Aldehyd Vb praktisch quantitativ und analysenrein ausfällt.



Va

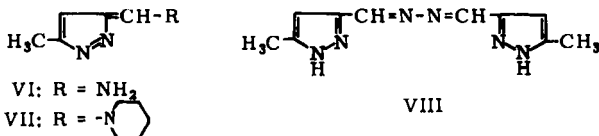
Vb

Vb war bereits von R. HÜTTEL und A. GEBHARDT¹²⁾ aus Propargylaldehyd und Diazoäthan dargestellt und als schwach bräunliches Pulver beschrieben worden, das erst noch durch Sublimation gereinigt werden muß.

Von Vb stellten wir Oxim, Semicarbazon und Phenylhydrazon her. Bei zweitägigem Stehenlassen in konz. Ammoniak bildet sich in Form gelber Nadelchen das Imin, für das wir die Aminomethylenform VI annehmen. Die aus Vb mit Piperidin erhältliche Piperidinomethylen-Verbindung VII zeigt in ihrem IR-Spektrum weitgehende Übereinstimmung mit VI. Die bei VI und VII gefundenen Maxima bei 1550 bzw. 1545/cm sind wahrscheinlich auf die Enamin-Struktur zurückzuführen¹³⁾.

Eine trimere Form des Imins ist durch das Fehlen von Pyrazolbanden im IR-Spektrum unwahrscheinlich. Eine Molekulargewichtsbestimmung ließ sich infolge der Unlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln nicht durchführen.

Vb liefert mit Hydrazinhydrat das Azin VIII in Form gelber Nadelchen.



Mit fuchschweifiger Säure zeigt der Aldehyd Vb wegen seiner Unlöslichkeit nur eine geringe Farbreaktion, mit dem etwas löslichen Acetal erhält man hingegen nach kurzer Zeit eine positive Reaktion. Der Aldehyd gibt eine positive Angeli-Rimini-Reaktion, während die Fehling-Reaktion negativ ausfällt. Auch die Reduktion

⁹⁾ T. B. JOHNSON und L. A. MIKESKA, J. Amer. chem. Soc. **41**, 810 [1919].

¹⁰⁾ H. D. DAKIN und H. W. DUDLEY, J. chem. Soc. [London] **105**, 2453 [1914].

¹¹⁾ H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Angew. Chem. **73**, 493 [1961]; Chem. Ber. **96**, 1350 [1963].

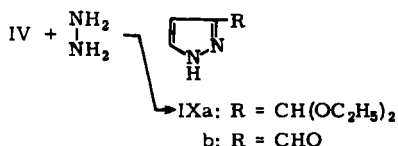
¹²⁾ Liebigs Ann. Chem. **558**, 34 [1947].

¹³⁾ A. T. BLOMQUIST und E. J. MORICONI, J. org. Chemistry **26**, 3761 [1961].

ammoniakalischer Silbernitratlösung verläuft nicht einwandfrei. Der Aldehyd gibt keine Cannizzaro-Reaktion¹²⁾. Er läßt sich aus der Lösung in 2*n* NaOH unverändert zurückgewinnen.

Pyrazolaldehyd-(3) (IXb)

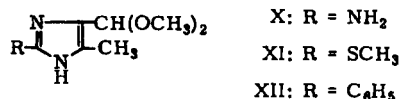
Die Umsetzung von IV mit Hydrazin führte in guter Ausbeute zum Pyrazolaldehyd-(3)-diäthylacetal (IXa), dessen Spaltung zum freien Aldehyd IXb ebenfalls in guter Ausbeute verlief.



IXb war bereits von R. HÜTTEL¹⁴⁾ aus Propargylaldehyd und Diazomethan dargestellt worden.

Imidazolaldehyd-acetale

Die Umsetzung von α -Hydroxy- β -keto-butyrinaldehyd-dimethylacetal (II) mit Formamid zwischen 150 und 180° führte wegen eintretender Zersetzung nicht zum erwarteten 4(5)-Methyl-imidazolaldehyd-(5(4))-acetal. Hingegen ergab die Umsetzung von II mit Guanidin 2-Amino-4(5)-methyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (X), das als Pikrat analysiert wurde, des weiteren die Umsetzung mit *S*-Methyl-isothioharnstoff das 2-Methylmercapto-4(5)-methyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (XI) in Form eines dickflüssigen, übelriechenden Öles, das ebenfalls als Pikrat identifiziert wurde. Bei Verwendung von Benzamidin erhielten wir entsprechend 4(5)-Methyl-2-phenyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (XII) in kristalliner Form.



Pyrimidinaldehyde

Unsubstituierte Pyrimidinaldehyde sind bisher nicht bekannt. Während zahlreiche mehrfach substituierte Aldehyde dargestellt wurden, sind in der Reihe der mono-substituierten Aldehyde lediglich die Diäthylacetale des 6-Hydroxy-¹⁵⁾ und des 2-Amino-pyrimidinaldehyds-(4)⁶⁾ beschrieben.

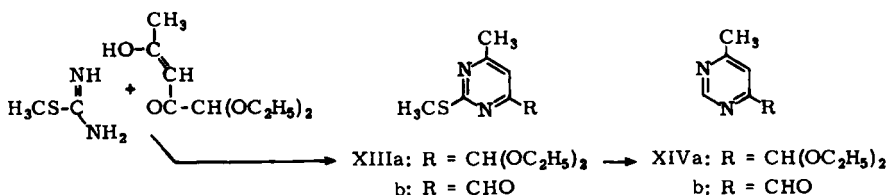
Während die Umsetzungen von Diäthoxyacetylaceton (I) mit Formamid bzw. Formamidinacetat nicht zu definierten Verbindungen führten, wurde mit *S*-Methyl-isothioharnstoff das 2-Methylmercapto-6-methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XIIIa) und daraus der freie Aldehyd XIIIb erhalten.

Aus XIIIa ließ sich mit Raney-Nickel die Methylmercapto-Gruppe abspalten unter Bildung des 6-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-acetals (XIVa), aus dem in saurer Lösung

¹⁴⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 74B, 1680 [1941].

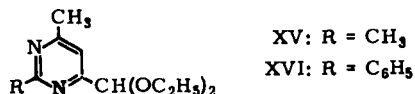
¹⁵⁾ A. BURGER, J. B. CLEMENTS, N. D. DAWSON und R. B. HENDERSON, J. org. Chemistry 20, 1383 [1955].

als erster freier monosubstituierter Pyrimidinaldehyd der 6-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XIV b) gewonnen wurde.



Die Aldehyd-Nachweisreaktionen nach SCHIFF, ANGELI-RIMINI und FEHLING verlaufen positiv. Oxim, Semicarbazon und Phenylhydrazon lassen sich aus dem freien Aldehyd oder dem Acetal darstellen.

Im Gegensatz zu der Umsetzung von Diäthoxyacetylaceton (I) mit Formamidin erhielten wir mit Acetamidin bzw. Benzamidin 2,6-Dimethyl- (XV) bzw. 6-Methyl-2-phenyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVI). Da XVI nur schwer rein zu erhalten war, stellten wir zur Analyse das leicht erhältliche Aldoxim her.



Die Hoffnung, durch Umsetzung von Methylglyoxalacetal (III) mit Tris-formaminomethan direkt zum Pyrimidinaldehyd-(4)-acetal zu gelangen, erfüllte sich nicht. Bei der erforderlichen hohen Reaktionstemperatur trat Zersetzung ein.

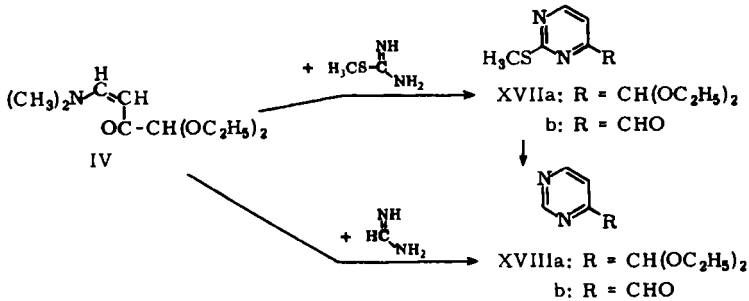
Als geeigneter Reaktionspartner erwies sich das $[\beta$ -Dimethylamino-vinyl]-glyoxal-diäthylacetal (IV), das in weiterem Sinne als „formyliertes“ Methylglyoxalacetal anzusehen ist. Die Umsetzung mit *S*-Methyl-isothioharnstoff führte in guter Ausbeute zum 2-Methylmercapto-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVII a), dessen Acetal-spaltung in allerdings schlechter Ausbeute 2-Methylmercapto-pyrimidinaldehyd-(4) (XVII b) ergab. Der Aldehyd ist kristallin, die Aldehyd-Reaktionen nach SCHIFF, ANGELI-RIMINI und FEHLING verlaufen positiv. Oxim, Semicarbazon und Phenylhydrazon lassen sich direkt aus dem Acetal gewinnen.

Die Abspaltung der Methylmercapto-Gruppe in XVII a mit Raney-Nickel führte in befriedigender Ausbeute zum Pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVIII a).

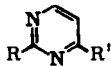
Eine einfachere und ergiebigere Synthese des Acetals XVIII a fanden wir in der Umsetzung von IV mit Formamidinacetat (Molverhältnis 2:3), wobei wir in guter Ausbeute (74%) direkt zum Pyrimidinaldehyd-(4)-acetal gelangten. Die Spaltung des Acetals in verdünnter Schwefelsäure bei 60° führte in 47-proz. Ausb. zum Pyrimidinaldehyd-(4) (XVIII b), dem ersten freien Pyrimidinaldehyd. XVIII b ist eine fast farblose Flüssigkeit, die an der Luft Wasser aufnimmt und ein kristallines Hydrat liefert, das sich leicht sublimieren läßt. Diese leichte Hydratbildung hat die Verbindung mit heterocyclischen Aldehyden, die die Gruppierung $-\text{N}=\text{C}(\text{CHO})-$ enthalten, gemeinsam¹⁶⁾.

¹⁶⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 413, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

Der Pyrimidinaldehyd-(4) zeigt die bekannten Aldehyd-Nachweisreaktionen. Wir stellten das Oxim, Semicarbazon und Phenylhydrazon wiederum direkt aus dem Acetal her.



Analog der Umsetzung mit Formamidin ergab die Reaktion von IV mit Acetamidin 2-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-acetal (XIXa), mit Benzamidin 2-Phenyl-pyrimidinaldehyd-(4)-acetal (XXa), jeweils mit guter Ausbeute. Die Acetalspaltung der 2-Methyl-Verbindung ergab nur das Hydrat des 2-Methyl-pyrimidinaldehyds-(4) (XIXb), während der 2-Phenyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XXb) in guter Ausbeute kristallin erhalten wurde.



	R	R'
XIXa	CH ₃	CH(OC ₂ H ₅) ₂
b	CH ₃	CHO
XXa	C ₆ H ₅	CH(OC ₂ H ₅) ₂
b	C ₆ H ₅	CHO
XXI	OH	CH(OC ₂ H ₅) ₂
XXII	NH ₂	CH(OC ₂ H ₅) ₂

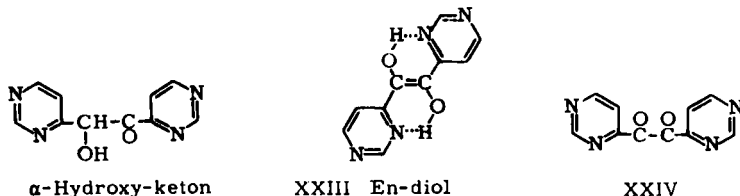
Ergänzend seien noch zwei weitere Synthesen mitgeteilt: Die Umsetzung von IV mit Harnstoff führte in mäßiger Ausbeute zu 2-Hydroxy-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XXI) und mit Guanidin zu 2-Amino-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XXII).

Der Pyrimidinaldehyd-(4) (XVIII b) und der 6-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XIVb) verursachen auf der Haut eine rotviolette bis rötlichorange Färbung. Mit Aminosäuren in Gegenwart von Schwermetallionen (Cu, Fe, Co, Ni) erhielten wir mit den beiden Aldehyden die ähnlichen Farbreaktionen. Wir nehmen hierbei Komplexverbindungen Schiff'scher Basen mit den Schwermetall-Kationen an. Die Acetale der beiden Aldehyde und ebenso das 2,6-Dimethyl-pyrimidinaldehyd-(4)-acetal (XV) sind als ölige Flüssigkeiten in kaltem Wasser löslich, scheiden sich aber beim Erwärmen sofort wieder aus. Diese bei Flüssigkeiten seltene Erscheinung hat man auch bei Kollidinen und Lutidinen¹⁷⁾ beobachtet und auf Basizitätsunterschiede zurückgeführt.

¹⁷⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. I/1, S. 369, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

Der Pyrimidinaldehyd-(4) ergibt mit Cyanid eine „Pyrimidoin-Kondensation“¹⁸. Pyrimidoin (XXIII) ist eine orangegelbe Verbindung, die in Analogie zum Pyridoin¹⁸ nicht als α -Hydroxy-keton, sondern als chelatisiertes En-diol vorliegen dürfte.

Die durch H-Brücken stabilisierte En-diolform haben wir auch für die früher synthetisierten Purinoine angenommen¹⁹. Die Oxydation des Pyrimidoins mit Luft



in siedendem Dioxan ergibt eine gelbe Verbindung. Ob es sich dabei um das Pyrimidil-(4.4') (XXIV) handelt, konnte noch nicht geklärt werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α , γ -Diketo-valeraldehyd-diäthylacetal (I) nach l. c.^{5,6}). Ausb. 65%, Sdp.₁₀ 101–103°, Sdp._{0.001} 48–50° (Lit.: Sdp.₄ 90–91°⁵), Sdp.₃ 78–82°⁶), nach l. c.⁷) Ausb. 70–75%.

α -Hydroxy- β -keto-butyraldehyd-dimethylacetal (II): *α -Acetoxy- β -keto-butyraldehyd-dimethylacetal* wurde nach l. c.⁸) dargestellt, Ausb. 58%, Sdp.₁₀ 98–104° (Lit.⁸): Ausb. 63% d. Th., fälschlicherweise werden 79% d. Th. angegeben, Sdp.₁₂ 100–120°). In Abänderung der Literaturvorschrift⁸) werden 8.0 g des sorgfältig fraktionierten *α -Acetoxy- β -keto-butyraldehyd-dimethylacetals* in 50 ccm absol. Methanol mit 2 ccm 2-proz. *Methylat*-Lösung 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Methanols wird der Rückstand i. Vak. destilliert, Ausb. 5.0 g (85%), Sdp.₈ 76°, n_D^{20} 1.4302 (Lit.⁸): Sdp.₁₁ 79°, n_D^{25} 1.4295).

Methylglyoxal-diäthylacetal (III): Nach l. c.⁹) erfolgte die Darstellung des *Diäthoxyacetessigesters*, Ausb. 67%, und nach l. c.¹⁰) die Ketonspaltung zu *III*, Ausb. 78%.

[*β -Dimethylamino-vinyl*]-*glyoxal-diäthylacetal (IV)*: 29.4 g (200 mMol) *Dimethylformamid-diäthylacetal*¹¹) werden mit 29.2 g (200 mMol) *III* 20 Stdn. auf 80° erhitzt (Steigrohr), das gebildete Äthanol wird abdestilliert und das rotbraune Reaktionsprodukt i. Hochvak. destilliert, Ausb. 32 g (80%) gelbes Öl, das für weitere Umsetzungen genügend rein ist, im Kühlschrank aufbewahrt werden kann und zur Reinigung für die Analyse über eine kleine Kolonne fraktioniert wird, Sdp._{0.001} 115–120°, n_D^{20} 1.5210, Schmp. 25–30°.

$C_{10}H_{19}NO_3$ (201.3) Ber. C 59.67 H 9.52 N 6.96 Gef. C 59.87 H 9.56 N 7.04

5(3)-Methyl-pyrazolaldehyd-(3(5))-diäthylacetal (Va): Zu dem auf +15° gekühlten Gemisch von 16.3 g (125 mMol) *Hydrazinsulfat* in 100 ccm 10-proz. Natronlauge (250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer) läßt man innerhalb von 30 Min. unter Rühren 23.5 g (125 mMol) *I* bei ca. +15° tropfen, rührt noch 1 Stde. bei derselben Temperatur, trennt nach Stehenlassen die entstandene ölige Schicht ab, verdünnt die wäbr. Phase bis zur vollständigen Lösung des Natriumsulfats mit Wasser (ca. 50 ccm), extrahiert mit Äther, vereinigt die ölige Schicht mit dem Ätherextrakt, wäscht die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung und trocknet über Kaliumcarbonat. Nach Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende gelbe Öl über eine kleine Kolonne i. Hochvak. 2mal fraktioniert. Rohausb. 20.5 g, Reinausb. 17.9 g (78%), farbloses, dickflüssiges Öl, Sdp._{0.001} 94–96°, n_D^{20} 1.4744.

$C_9H_{16}N_2O_2$ (184.2) Ber. C 58.67 H 8.75 N 15.21 Gef. C 58.31 H 8.52 N 15.58

¹⁸) H. R. HENSEL, Angew. Chem. 65, 491 [1953].

¹⁹) H. BREDERECK und B. FÖHLISCH, Chem. Ber. 95, 414 [1962].

5(3)-Methyl-pyrazolaldehyd-(3(5)) (Vb): 4.0 g (22 mMol) *Va* werden in 1-proz. Salzsäure (0.85 ccm konz. Salzsäure und 31 ccm Wasser) gelöst und 10 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.25 g (94 %) farbloses, mikrokristallines und analysenreines Pulver, Schmp. 188–189° (Zers.), schwer oder unlöslich in den meisten Lösungsmitteln außer Eisessig und Dimethylformamid, gut löslich in Natronlauge.

$C_5H_6N_2O$ (110.1) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.45 Gef. C 54.50 H 5.43 N 25.25

Oxim: Schmp. 171° (aus Wasser). *Semicarbazon*: Schmp. 193–198° (Zers.) (aus Wasser); *Phenylhydrazon*: Schmp. 184° (aus Äthanol/Wasser 1:1).

3(5)-Methyl-5(3)-aminomethylen-pyrazol (VI): 0.5 g (4.5 mMol) *Vb* läßt man 3 Tage in 50 ccm konz. Ammoniak stehen, saugt die blaßgelben, kleinen Nadeln ab und trocknet sie über P_2O_5 i. Hochvak. Ausb. 0.4 g (81 %). Bei der Schmp.-Bestimmung erfolgt allmähliche Zersetzung, die bei 170–173° stürmisch verläuft.

$C_5H_7N_3$ (109.1) Ber. C 55.04 H 6.47 N 38.52 Gef. C 55.18 H 6.77 N 38.45

IR-Maxima bei 820, 910, 1023, 1166, 1205, 1281, 1460, 1550, 3281, 3372/cm.

3(5)-Methyl-5(3)-piperidinomethylen-pyrazol (VII): 1.1 g (10 mMol) *Vb* und 2 ccm (1.7 g = 20 mMol) wasserfreies Piperidin werden 3 Stdn. auf 80–90° erhitzt, das überschüss. Piperidin wird i. Vak. abdestilliert und der bräunliche kristalline Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.15 g (65 %) farblose, unregelmäßige Kristalle, Schmp. 228–229° (Zers.).

$C_{10}H_{15}N_3$ (177.2) Ber. C 67.76 H 8.53 N 23.71 Gef. C 68.47 H 8.66 N 23.79

IR-Maxima bei 775, 790, 831, 850, 880, 990, 1094, 1112, 1163, 1213, 1279, 1440, 1450, 1545, 2840, 2861, 2945/cm.

5(3)-Methyl-pyrazol-aldehyd-(3(5))-azin (VIII): Nach 3 tägigem Stehenlassen von 0.5 g (4.5 mMol) *Vb* in 30 ccm Hydrazinhydrat wird aus der entstandenen Lösung das überschüss. Hydrazinhydrat i. Vak. abdestilliert (Sdp.₁₃ 34°), der trübe, ölige Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit verd. Salzsäure angesäuert (pH 4–5), der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, zur Reinigung in 1*N* NaOH in der Wärme gelöst und mit verd. Salzsäure wieder ausgefällt. Ausb. 0.3 g (61 %) blaßgelbe, mikroskopische Nadelchen. Die Analysenprobe wurde noch 2mal umgefällt.

$C_{10}H_{12}N_6$ (216.2) Ber. C 55.55 H 5.60 N 38.87 Gef. C 55.37 H 5.70 N 39.14

Pyrazolaldehyd-(3)-diäthylacetal (IXa): Zur Lösung von 6.5 g (50 mMol) Hydrazinsulfat in 40 ccm 10-proz. Natronlauge läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur 10 g (50 mMol) *IV* tropfen, rührt weitere 2 Stdn., läßt über Nacht stehen, wobei sich eine ölige Schicht abscheidet, extrahiert mit Äther, trocknet den Ätherextrakt über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und destilliert den öligen Rückstand i. Hochvak. Ausb. 7.1 g (83 %), Sdp._{0.001} 86°. Die Analysenprobe wurde über eine kleine Kolonne fraktioniert; dickflüssiges, farbloses Öl, n_D^{20} 1.4746.

$C_8H_{14}N_2O_2$ (170.2) Ber. C 56.45 H 8.29 N 16.46 Gef. C 56.37 H 8.47 N 16.20

Phenylhydrazon: Schmp. 199–201°.

Pyrazolaldehyd-(3) (IXb): Man läßt die Lösung von 4.0 g (23.5 mMol) *IXa* in 1-proz. Salzsäure (0.85 ccm konz. Salzsäure und 31 ccm Wasser) mehrere Stdn. bei Raumtemp. stehen, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser und Äthanol. Ausb. 1.8 g (80%), aus Wasser Ausb. 1.6 g (71 %), Schmp. 146–147° (Lit.¹⁴): 149–150°.

2-Amino-4(5)-methyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (X): Zur Lösung von 3.1 g (17 mMol) Guanidincarbonat in 1 ccm konz. Schwefelsäure und 5 ccm Wasser (18 mMol H₂SO₄) gibt man 5.67 g (18 mMol) Bariumhydroxyd in 50 ccm Wasser, filtriert den Niederschlag ab, engt das Filtrat auf 10 ccm ein, gibt 5.0 g (34 mMol) II zu, läßt 3 Tage stehen, engt die Lösung ein (Rotationsverdampfer), löst die zunächst zähe rotbraune Masse, die nach kurzer Zeit fest wird (5.5 g), in Methanol, gibt zum Filtrat bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung methanol. Pikrinsäure-Lösung, saugt ab (5.5 g) und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 2.5 g (19%), Schmp. 229–230°. Die Analysenprobe wurde nochmals umkristallisiert.

C₇H₁₄N₃O₂]C₆H₂N₃O₇ (400.3) Ber. C 39.00 H 4.03 N 21.00 Gef. C 38.95 H 4.02 N 20.79

2-Methylmercapto-4(5)-methyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (XI): Zu 7.4 g (50 mMol) II, 6.3 g (50 mMol) *S-Methyl-isothioharnstoff-hydrochlorid* und 25 ccm absol. Äthanol läßt man innerhalb von 60 Min. bei Raumtemp. eine Lösung von 1.15 g (50 mg-Atom) Natrium in 25 ccm absol. Äthanol tropfen, rührt noch einige Zeit, läßt 3 Tage stehen, saugt das ausgefallene Natriumchlorid ab und destilliert das Äthanol ab. Von dem zurückbleibenden, orangebraunen, zähflüssigen Öl (rohes XI), das sich bei der Destillation i. Hochvak. zersetzt, werden 2.0 g (10 mMol) mit gesätt. methanol. Pikrinsäure-Lösung versetzt. Nach einigen Stdn. wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.1 g. Bei der Schmp.-Bestimmung erfolgt allmähliche Zersetzung, die bei 163–165° heftig verläuft.

C₈H₁₅N₂O₂S]C₆H₂N₃O₇ (431.4) Ber. C 38.97 H 3.98 N 16.23 Gef. C 38.93 H 4.05 N 16.31

4(5)-Methyl-2-phenyl-imidazolaldehyd-(5(4))-dimethylacetal (XII) wurde, wie bei XI beschrieben, aus 7.4 g (50 mMol) II und 7.8 g (50 mMol) *Benzamidin-hydrochlorid* dargestellt. Das Rohprodukt, eine gelbe klebrige Masse, die alsbald erstarrt, wird mit wenig Äther digeriert und das verbleibende Pulver abgesaugt. Rohausb. 3.7 g, aus Äthanol/Wasser (1:3) in Gegenwart von A-Kohle und aus Butylacetat Ausb. 0.7 g (6%) farblose unregelmäßige Kristalle, Schmp. 144–145°.

C₁₃H₁₆N₂O₂ (232.3) Ber. C 67.21 H 6.94 N 12.06 Gef. C 66.87 H 6.84 N 12.87

Pikrat: Schmp. 239–240° (Zers., aus Methanol).

2-Methylmercapto-6-methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XIIIa): Zu 75.2 g (400 mMol) I, 72.4 g (260 mMol) *S-Methyl-isothioharnstoff* und 160 ccm Wasser (500-ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter) läßt man bei Raumtemp. unter Rühren innerhalb von 30 Min. die Lösung von 29.2 g (520 mMol) Kaliumhydroxid in 40 ccm Wasser tropfen, erwärmt 1 Stde. auf 50°, läßt 1–2 Tage stehen, schüttelt mehrmals mit Äther aus, trocknet die vereinigten Ätherextrakte über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab, dann das dunkelgelbe Öl i. Hochvak. (86.2 g) und danach über eine kleine Kolonne, Ausb. 49 g (51%) leicht gelbliches, übelriechendes Öl, Sdp._{0.001} 100–103°, n_D^{20} 1.5229.

C₁₁H₁₈N₂O₂S (242.3) Ber. C 54.52 H 7.49 N 11.57 Gef. C 54.46 H 7.68 N 11.50

Oxim: Schmp. 218–219° (Zers., aus Äthanol); *Semicarbazon*: Schmp. 215–220°, hellgelbe Nadelchen (aus Äthanol); *Phenylhydrason*: Schmp. 182°, feine gelbe Nadeln (aus Äthanol).

2-Methylmercapto-6-methyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XIIIb): 10.0 g (42 mMol) XIIIa, 100 ccm 50-proz. Äthanol und 1 ccm konz. Salzsäure werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der rotbraunen Lösung destilliert man den Alkohol ab (Rotationsverdampfer), extrahiert die wäbr. Lösung mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und das braune Öl i. Hochvak. Das Destillat (5.7 g), Sdp._{0.001} 93–97°, kristallisiert im Kühler; aus Petroläther Ausb. 3.3 g (48%) kleine farblose Nadeln, Schmp. 87°.

C₇H₈N₂OS (168.2) Ber. C 49.98 H 4.79 N 16.66 Gef. C 50.26 H 4.87 N 16.96

6-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XIVa): 22.4 g (100 mMol) *XIIIa* werden in 400 ccm Äthanol mit ca. 100 g *Raney-Nickel* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach wird durch ein Filter vom *Raney-Nickel* dekantiert, das *Raney-Nickel* 3 mal mit ca. 150 ccm Äthanol jeweils 20 Min. ausgekocht, aus den vereinigten alkohol. Lösungen Äthanol abdestilliert und das grüngelbe Öl (18.8 g) 2 mal i. Hochvak. fraktioniert. Ausb. 11.8 g (60%), Sdp._{0.001} 61–65°, n_D^{20} 1.4655. Die Analysenprobe wurde nochmals fraktioniert.

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196.2) Ber. C 61.22 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.09 H 8.13 N 14.46

Oxim: Schmp. 150° (aus Wasser); *Semicarbazon*: Schmp. 217°, farblose Plättchen (aus Äthanol); *Phenylhydrazon*: Schmp. 120–121°, gelbe Nadelchen (aus 50-proz. Äthanol).

6-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XIVb): 5.0 g (254 mMol) *XIVa* werden in 50 ccm 50-proz. Äthanol und 0.5 ccm konz. *Salzsäure* 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Der Alkohol wird abdestilliert, die wäbr. Lösung mit 1*n* K_2CO_3 neutralisiert und mehrmals ausgeäthert, unter Zugabe von Kochsalz bis zur Sättigung der wäbr. Phase. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, der Äther wird abdestilliert, das zurückbleibende Öl (3.4 g) i. Vak. destilliert und die erste Frakt. (0.7 g) aus tiefsiedendem Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (12%) lange farblose Nadeln, Schmp. 53°. Die Analysenprobe wurde mehrmals sublimiert.

$C_6H_6N_2O$ (122.1) Ber. C 59.01 H 4.95 N 22.94 Gef. C 59.31 H 4.97 N 22.76

2,6-Dimethyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XV): Man läßt 19 g (100 mMol) *I*, 18.8 g (200 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid* und 42 g (300 mMol) Kaliumcarbonat in 150 ccm Wasser 3 Tage stehen, trennt das entstandene Öl ab, extrahiert die wäbr. Phase mit Äther, vereinigt den Ätherextrakt mit dem Öl, trocknet über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und fraktioniert das zurückbleibende braune Öl (12.1 g). Ausb. 9.9 g (47%) farbloses Öl, Sdp._{0.001} 50–59°, n_D^{20} 1.4712–1.4737. Die Verbindung kann durch fraktionierte Destillation nicht völlig analysenrein erhalten werden.

$C_{11}H_{18}N_2O_2$ (210.3) Ber. C 62.82 H 8.63 N 13.33 Gef. C 61.52 H 8.75 N 13.35

Oxim: Schmp. 213° (aus Äthanol/Wasser 1:3).

$C_7H_9N_3O$ (151.2) Ber. C 55.61 H 6.00 N 27.79 Gef. C 55.42 H 5.88 N 27.90

6-Methyl-2-phenyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVI): Zur Lösung von 15g (80 mMol) *I* und 15.6 g (100 mMol) *Benzamidin-hydrochlorid* in 40ccm Wasser läßt man bei 30° unter Rühren eine Lösung von 5.6 g (100 mMol) Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser tropfen. Man läßt 2 Tage stehen, gibt 50 ccm Wasser zu, extrahiert mit Äther, trocknet den Ätherextrakt über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und das orangebraune Öl i. Hochvak. Ausb. 5.0 g dickflüssiges, gelbes Öl, Sdp._{0.001} 110–119°, das durch Destillation nicht analysenrein erhalten werden kann.

Oxim: 0.7 g des vorstehenden Öles, 0.6 g (8 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid*, 6 ccm Äthanol und 16 ccm Wasser werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt (0.2 g) und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.12 g kleine farblose Nadeln, Schmp. 165–166°.

$C_{12}H_{11}N_3O$ (213.2) Ber. C 67.60 H 5.21 N 19.71 Gef. C 67.22 H 5.31 N 19.36

2-Methylmercapto-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVIIa): Zu 20.5 g (100 mMol) *IV*, 18.3 g (65 mMol) *S-Methyl-isothioharnstoffsulfat* und 60 ccm Wasser (250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter) läßt man bei Raumtemp. innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 7.3 g (130 mMol) Kaliumhydroxyd in 25 ccm Wasser tropfen. Man rührt noch 1 Stde. bei 50°, läßt einige Tage stehen, schüttelt mit Äther aus, trocknet die äther. Lösung

über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und das verbleibende Öl (16.1 g) i. Hochvak. Ausb. 14.3 g (63%) blaßgelbes Öl, Sdp._{0.001} 112–116°, n_D^{20} 1.5190.

$C_{10}H_{16}N_2O_2S$ (228.3) Ber. C 52.61 H 7.06 Gef. C 52.60 H 7.40

Oxim: Schmp. 165° (aus 50-proz. Äthanol); *Semicarbazon*: Schmp. 224°, gelbliche Nadelchen (aus 50-proz. Äthanol); *Phenylhydrazon*: Schmp. 192–194°, gelbe Kristalle (aus Äthanol).

2-Methylmercapto-pyrimidinaldehyd-(4) (XVIIb): Zur Lösung von 6.0 g (26 mMol) XVIIa in 60 ccm 50-proz. Äthanol gibt man 0.9 ccm konz. Salzsäure und erhitzt 40 Min. unter Rückfluß. Dann äthert man das dunkelbraune Reaktionsgemisch aus, trocknet die äther. Lösung über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und das Öl i. Hochvak., wäscht das hierbei resultierende Öl-behaftete Produkt mit eiskaltem Petroläther (2.8 g, Sdp._{0.001} 110–112°) und kristallisiert aus Petroläther um. Ausb. 0.50 g (12%) nahezu farblose Nadeln, Schmp. 68°.

$C_6H_6N_2OS$ (154.2) Ber. C 46.73 H 3.92 N 18.17 Gef. C 47.04 H 4.23 N 18.22

Pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XVIIIa)

a) 31.2 g (300 mMol) *Formamidinacetat* und 40.2 g (200 mMol) IV werden 2½ Stdn. auf 115° (Badtemp.) erhitzt. Dann wird mit wenig Wasser aufgenommen, unter Zugabe von Kochsalz ausgeäthert, der Ätherextrakt über Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand über eine kleine Kolonne i. Hochvak. fraktioniert. Ausb. 27 g (74%), Sdp._{0.001} 63–65°, n_D^{20} 1.4683.

b) 20 g (88 mMol) XVIIa werden in 400 ccm Äthanol mit ca. 90 g *Raney-Nickel* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, danach wird durch ein Filter vom Raney-Nickel dekantiert, das Raney-Nickel dreimal mit 150 ccm Äthanol jeweils 30 Min. ausgekocht, aus den vereinigten alkohol. Lösungen das Äthanol abdestilliert und das Öl 2mal i. Hochvak. über eine kleine Kolonne destilliert. Ausb. nach der 1. Dest. 7.9 g, nach der 2. Dest. 5.7 g (36%), Sdp._{0.001} 65–67°, n_D^{20} 1.4683. Die Analysenprobe wurde nochmals fraktioniert.

$C_9H_{14}N_2O_2$ (182.2) Ber. C 59.33 H 7.74 N 15.37 Gef. C 59.29 H 7.50 N 15.69

Pyrimidinaldehyd-(4) (XVIIIb): 16.4 g (90 mMol) XVIIIa werden mit 0.9 ccm konz. Schwefelsäure und 125 ccm Wasser 3 Stdn. auf 60° (Badtemp.) erhitzt. Die dunkelbraune Lösung wird mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht (pH 8), 24 Stdn. mit Chloroform extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform über eine kleine Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. Ausb. 4.6 g (47%), Sdp.₈ 51°, n_D^{20} 1.5244.

$C_5H_4N_2O$ (108.1) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.91 Gef. C 55.81 H 4.42 N 24.49

Hydrat: Beim Stehenlassen von XVIIIb an der Luft bildet sich eine feste Verbindung, die mit wenig eiskaltem Äthanol gewaschen und bei 70–80° (Badtemp.)/8 Torr sublimiert wird, Schmp. 93°.

$C_5H_6N_2O_2$ (126.1) Ber. C 47.62 H 4.80 N 22.21 Gef. C 47.74 H 5.07 N 22.20

Oxim: Schmp. 153–154°; *Semicarbazon*: Schmp. 212° (Zers.); *Phenylhydrazon*: Schmp. 168–169°, kleine gelbe Nadeln (aus 50-proz. Äthanol).

2-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XIXa): Zu 15 g (75 mMol) IV, 10.8 g (112.5 mMol) *Acetamidin-hydrochlorid* und 20 ccm absol. Äthanol läßt man unter Rühren bei 40° (Badtemp.) eine Äthylatlösung aus 2.6 g (112.5 mg-Atom) Natrium in 40 ccm Äthanol tropfen. Man rührt noch 2 Stdn. bei 40°, erhitzt 15 Min. zum Sieden, destilliert aus dem

Filtrat das Äthanol ab, gibt zu den 2 Phasen wenig Wasser, extrahiert mit Äther, trocknet den Extrakt über Natriumsulfat, destilliert den Äther ab und fraktioniert den Rückstand. Ausb. 10.8 g (73%), Sdp.₇ 104°, n_D^{20} 1.4719.

$C_{10}H_{16}N_2O_2$ (196.2) Ber. C 61.22 H 8.22 N 14.28 Gef. C 61.26 H 8.19 N 14.15

Phenylhydrazon: Schmp. 172° (aus 50-proz. Äthanol).

2-Methyl-pyrimidinaldehyd-(4)-hydrat (XIXb·H₂O): 5.8 g (30 mMol) *XIXa*, 80 ccm Wasser und 0.35 ccm konz. Schwefelsäure werden 3 Stdn. auf 60° und danach 1 Stde. auf 70° (Badtemp.) erhitzt. Dann wird mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht (pH 8), mit Chloroform 21 Stdn. extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform über eine kleine Kolonne abdestilliert, zum Schluß i. Vak., der Kristallbrei abgesaugt (5.5 g) und bei 30° sublimiert. Farblose Kristalle, Schmp. 66°.

$C_6H_8N_2O_2$ (140.1) Ber. C 51.43 H 5.76 N 19.99 Gef. C 51.62 H 4.88 N 19.85

2-Phenyl-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XXa): Zu 15.5 g (100 mMol) *Benzamidinhydrochlorid*, 20 g (100 mMol) *IV* und 20 ccm absol. Äthanol läßt man unter Rühren bei Raumtemp. eine Äthylatlösung aus 2.3 g (100 mg-Atom) *Natrium* in 60 ccm absol. Äthanol tropfen, rührt 1 Stde., läßt über Nacht stehen, destilliert aus dem Filtrat das Äthanol ab, versetzt den Rückstand mit Äther, destilliert den Äther wieder ab und das zurückbleibende, rotbraune und zähflüssige Öl (18.2 g) i. Hochvak. Ausb. 15.7 g (62%), Sdp._{0.002} 123°, n_D^{20} 1.5506.

$C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.75 H 7.02 N 10.85 Gef. C 68.63 H 7.00 N 10.54

Oxim: Schmp. 138°; *Phenylhydrazon*: Schmp. 211° (aus Äthanol).

2-Phenyl-pyrimidinaldehyd-(4) (XXb): 5.2 g (20 mMol) *XXa*, 30 ccm 50-proz. Äthanol und 0.45 ccm konz. Salzsäure werden 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wird abdestilliert, der Niederschlag abgesaugt (3.5 g) und 2mal aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (43%) farblose Nadeln, Schmp. 118°.

$C_{11}H_8N_2O$ (184.2) Ber. C 71.72 H 4.38 N 15.21 Gef. C 72.07 H 4.51 N 15.57

2-Hydroxy-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XXI): 8.6 g (43 mMol) *IV*, 2.6 g (43 mMol) *Harnstoff* und eine Äthylatlösung aus 0.99 g (43 mg-Atom) *Natrium* in 40 ccm absol. Äthanol werden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Äthanol wird abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, die Lösung auf pH 4–5 angesäuert, nach mehrtägigem Stehenlassen im Kühlschrank der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (15%) farblose Kristalle, Schmp. 143–144°.

$C_9H_{14}N_2O_3$ (198.2) Ber. C 54.55 H 7.12 N 14.14 Gef. C 54.82 H 7.27 N 14.17

2-Amino-pyrimidinaldehyd-(4)-diäthylacetal (XXII): 1.12 g (6.25 mMol) *Guanidincarbonat* werden in möglichst wenig verd. Schwefelsäure (1:5) gelöst und mit Bariumhydroxydlösung versetzt. Das Bariumsulfat wird abfiltriert, das Filtrat auf 10 ccm eingeeengt, mit 2.5 g (12.5 mMol) *IV* versetzt und 24 Stdn. stehengelassen. Die gelblichen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.80 g (32%) farblose Kristalle, Schmp. 137–138° (Lit.⁶): 134–135°.

Pyrimidoin (XXIII): Zu einer Lösung von 1.0 g (9.0 mMol) *XVIIIb* in 5 ccm absol. Äthanol gibt man einige Tropfen einer wäbr. *Kaliumcyanid*-Lösung, saugt nach einiger Zeit den Niederschlag ab und wäscht ihn mit wenig Wasser. Ausb. 0.60 g (60%). Die Analysenprobe wurde aus Äthanol/Dimethylsulfoxyd (1:1) umkristallisiert, lange, orangegelbe Nadeln, die keinen scharfen Schmp. zeigen; bei ca. 239° erfolgt Zersetzung.

$C_{10}H_8N_4O_2$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.73 N 25.92 Gef. C 55.36 H 3.88 N 26.03