

Über Pyrimidazol-derivate und das neue Ringsystem Triaza-3,9,11-pentanthren.

Von

L. Schmid und K. Gründig.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 12. März 1953. Vorgelegt in der Sitzung am 23. April 1953.)

Während am 2,6-Diaminopyridin die Ringangliederung zu einem Pyrimidazolderivat nicht möglich ist, gelingt diese Reaktion leicht nach Blockierung *einer* Aminogruppe. Der Einfluß von Substituenten auf die Bildungstendenz des Pyrimidazolringes bei Verwendung von 2-Aminopyridin und substituierten ω -Halogenketonen wird untersucht und eine Beschreibung der gewonnenen Pyrimidazolderivate angeschlossen.

Das Pyrimidazolringsystem (I) ist vom 2-Aminopyridin (AP) her verhältnismäßig leicht zugänglich^{1, 2}. Von Interesse waren nun A das Verhalten des 2,6-Diaminopyridins (II) bei den Versuchen zur Pyrimidazolringbildung, B der Einfluß von Substituenten auf die Bildungstendenz des Pyrimidazolringsystems bei der Verwendung von substituierten ω -Halogen-acetophenonen bzw. von Chloracetamid und C die Eigenschaften der in diesem Zusammenhang dargestellten Pyrimidazolderivate.

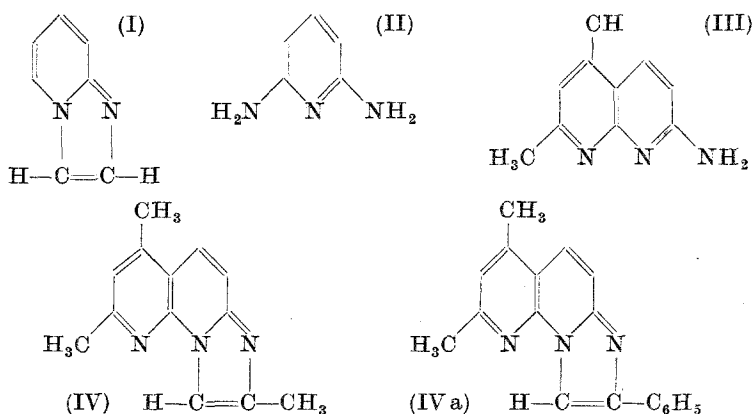
Zu A wurde festgestellt, daß es weder unter gewöhnlichen noch unter mannigfach abgeänderten Versuchsbedingungen möglich war, von (II) selbst aus zu einem Pyrimidazol zu gelangen. Anders war die Sache, nachdem der Einfluß *einer* primären Aminogruppe an (II) ausgeschaltet worden war. In extremer Weise geschah dies durch Kondensation mit Acetylaceton, wobei die Reaktion unter Wasserabspaltung zu dem 7-Amino-2,4-dimethyl-1,8-naphthyridin (III) weitergeht³. Nach Blockierung *einer* Aminogruppe war dann die zweite Aminogruppe

¹ A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 2092 (1924).

² L. Schmid und B. Bangler, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1360 (1926).

³ A. Mangini und M. Colonna, Gazz. chim. ital. 73, 323 (1943); Chem. Abstr. 41, 1225 (1947).

befähigt, in nahezu quantitativer Ausbeute mit Bromaceton und auch mit ω -Brom-acetophenon unter Ringschluß zu reagieren. Es entstanden dabei die Derivate (IV) und (IV a) des bisher unbekanntenen Triaza-3,9,11-pentanthrens^{3a}.



Es hat den Anschein, als ob die symmetrische Anordnung der beiden primären Aminogruppen in (II), also das Konkurrieren der H-Atome beider Aminogruppen um das Kernstickstoffatom, die Ausbildung einer tautomeren Form, wie sie für (AP) angenommen werden kann, nicht zuläßt. Zur Frage der Tautomerie von (AP) vgl. allerdings die Arbeit von *S. J. Angyal* und *C. L. Angyal*⁴ sowie die von *Y. D. Gouldon*⁵, denen zufolge (AP) in der Aminof orm und nicht in der tautomeren Iminform vorliegt.

Die Annahme, die Reaktionsträgheit von (II) aus einer hohen Resonanzenergie herzuleiten, ist zur Zeit unbewiesen; gewiß sind zahlreiche mesomere Grenzformeln von (II) denkbar, woraus eine hohe Resonanzenergie zu folgern wäre. Doch konnten keine Messungen über den Energieinhalt und auch keine über die Atomabstände zur Diskussion herangezogen werden.

Zu B: Zur Prüfung des Einflusses von Substituenten im Keton auf die Bildungstendenz von Pyrimidazolen wurde zuerst versucht, das 3-Nitro-2-phenyl-pyrimidazol durch Umsetzung von ω -Brom- ω -nitro-acetophenon mit (AP) darzustellen.

Reaktion war wohl eingetreten, doch ließ sich aus dem Reaktionsgemisch kein Nitrokörper, sondern in nur geringer Ausbeute ein in Säuren und Laugen leichtlösliches, gut kristallisierendes Produkt vom Schmp.

^{3a} Die Benennung erfolgte in Anlehnung an die Richtlinien des Ring-Index.

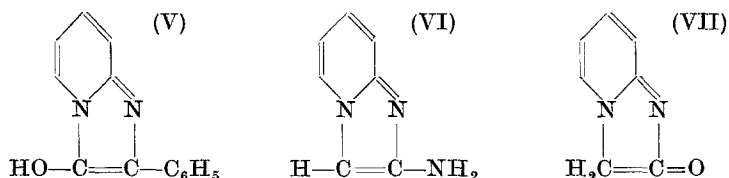
⁴ J. Chem. Soc. London 1952, 1461.

⁵ J. Chem. Soc. London 1952, 2939.

72,5° isolieren. Die Analysenwerte und Molgewichtsbestimmung sind zwar recht gut vereinbar mit den für das 2-Phenyl-3-oxypyrimidazol (V) berechneten, doch spricht der niedrige Schmp. gegen das Vorliegen dieser Verbindung. Fällt doch der Schmp. beträchtlich aus der sonst für substituierte Pyrimidazole gefundenen Schmelzpunktslage heraus. Ob schließlich der Austritt der Nitrogruppe durch das bei der Reaktion entstehende Wasser oder während der Aufarbeitung im wäßrigen Medium erfolgt war, wurde im besonderen nicht geprüft.

Die Reaktion verlief also bei einem ω -disubstituierten Keton keineswegs so glatt, wie dies bei dem ω -monosubstituierten Acetophenon der Fall ist.

Die Umsetzung von Monochloracetamid mit (AP) sollte 2-Amidopyrimidazol (VI) ergeben. Das Reaktionsprodukt erwies sich jedoch als Pyrimidazol-2 (VII); es konnte durch Vergleich mit einem aus Monochloressigsäure und (AP) synthetisierten Produkt¹ identifiziert werden. Die Bildung von (VII) war also unter Abspaltung von HCl und NH₃ vor sich gegangen.



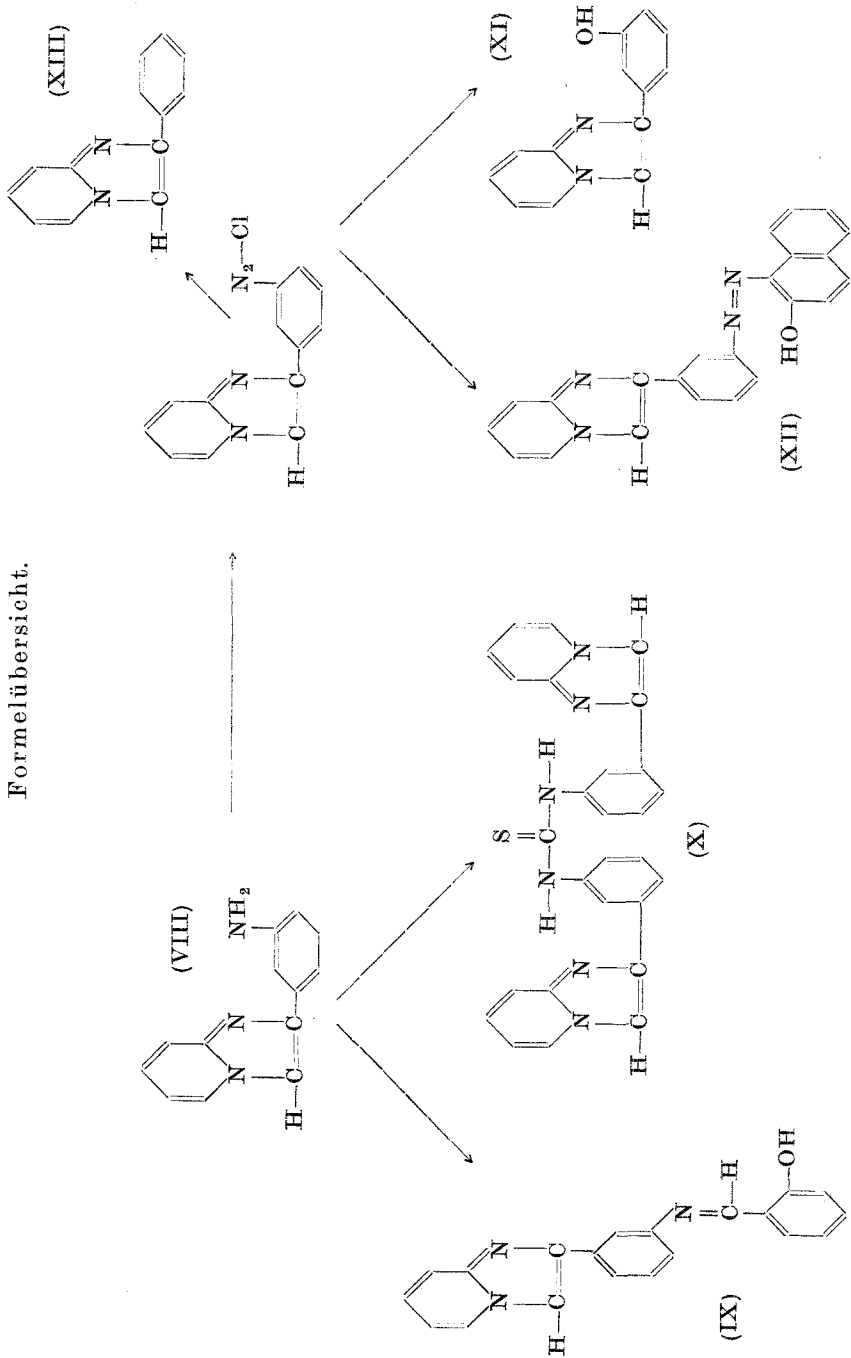
Nunmehr soll davon die Rede sein, welchen Einfluß Substituenten am Phenylrest des ω -Bromacetophenons auf die Ringschlußreaktion nehmen. Am Beispiel des m-Nitro- ω -brom-acetophenons und seines p-Nitro-isomeren zeigte es sich, daß der Pyrimidazolring in nahezu quantitativer Ausbeute gebildet wird⁶. Außer den genannten Beispielen wurde ein analoges Verhalten noch am m-Cyan- ω -bromacetophenon, am p-Jod- ω -bromacetophenon und an der ω -Brom-m-acetophenon-carbonsäure beobachtet.

Das o-Nitro- ω -bromacetophenon zeigt aber insofern ein völlig verschiedenes Verhalten, als es sich trotz variierter Versuchsbedingungen nicht im Sinne eines Pyrimidazolringschlusses zur Reaktion bringen ließ.

Zu C: Zur Charakterisierung der Pyrimidazol-derivate sei gesagt, daß sie recht stabil sind; so sind sie alle mit Ausnahme der zur inneren Salzbildung befähigten 2-Phenyl-pyrimidazol-m-carbonsäure bei 0,1 mm

⁶ Erst nach Abschluß dieser Arbeit, die im Jahre 1949 an der philosophischen Fakultät der Universität Wien als Dissertation approbiert worden ist, erhielten wir Kenntnis von der Darstellung des m-Nitro-, des m-Amino-, des p-Nitro- und des p-Amino-2-phenylpyrimidazols durch Ng. Ph. Buu-Hoi und Ng. H. Khôï, C. r. acad. sci. Paris 230, 967 (1950).

Formelübersicht.



unzersetzt destillierbar. Mit zunehmendem Molgewicht der in Stellung 2 befindlichen Substituenten steigen die Schmelzpunkte. Beim Vergleich der Löslichkeiten zeigt sich, daß bei den in Stellung 2 durch Kohlenwasserstoffreste substituierten Produkten mit zunehmender Zahl der C-Atome die Wasserlöslichkeit abnimmt. So findet man, daß der Stammkörper, das Pyrimidazol, in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar ist, während das 2-Methyl-pyrimidazol und das 2-Äthyl-pyrimidazol schwer und das 2-Phenyl-pyrimidazol in Wasser unlöslich sind. Gegen verdünnte und mäßig konzentrierte Säuren ist das Ringsystem beständig, ebenso gegenüber den Reduktionsmitteln Zinnchlorür und Ammoniumsulfid. Erst bei Einwirkung von heißer, mäßig konz. Mineralsäure wird das Ringsystem unter Rückbildung von (AP) aufgespalten.

Von den substituierten Pyrimidazolen wurde im besonderen das 2-(*m*-Aminophenyl)-pyrimidazol (VIII) hinsichtlich der Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe eingehender untersucht. Ohne im einzelnen auf die Beschreibung der Reaktionen einzugehen, kann man sagen, daß sich (VIII) bei allen Umsetzungen als ein typisches primäres aromatisches Amin verhält.

(VIII) wurde durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung mittels Zinnchlorür bereitet. Die Umsetzungen von (VIII) sind in der nebenstehenden Formelübersicht zusammengefaßt.

Experimenteller Teil.

2-Phenyl-6,8-dimethyl-triaza-3,9,11-pentanthren (IV a).

0,1 g (III), dargestellt nach³, wurde bei 70° mit 0,12 g ω -Bromacetophenon bis zum Erstarren des Gemisches erhitzt. Aus verd. Salzsäure Kristalle, vom Zersp. 200°; aus wäßr. Lösung fällt mit Lauge die freie Base, welche bei 185 bis 190° Badtemp. und 0,05 mm destilliert. Nadelförmige Kristalle, Vak. Schmp. 174°; leicht löslich in Äther, Chloroform, Benzol mit blauer Fluoreszenz, kristallisierbar aus W-Alkohol, unlöslich in Petroläther.

$C_{18}H_{17}N_3$. Ber. N 15,39. Gef. N 15,56, 15,36.

2,6,8-Trimethyl-triaza-3,9,11-pentanthren (IV).

0,3 g (III) und 0,3 g Bromaceton, gelöst in 5 ml absol. Alkohol, wurden 6 Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei die Lösung breiig erstarrt. Aufnehmen mit Wasser und Ausschütteln mit Äther zur Entfernung überschüssigen Bromacetons. Mit Soda fällt die freie Base aus, welche zwischen 155 und 160° bei 0,05 mm destillierbar ist. Kristalle, Vak. Schmp. 142—44°; leicht löslich in Methanol, Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzol, Dioxan, schwerer löslich in Wasser. Die Lösungen fluoreszieren stark blau.

$C_{13}H_{15}N_3$. Ber. C 70,71, H 6,42, N 19,90.
Gef. C 70,94, 71,05, H 6,42, 6,35, N 20,03, 20,04.

2-Phenyl-3-oxy-pyrimidazol (V).

1 g (AP) und 2,5 g ω -Nitro- ω -bromacetophenon, dargestellt nach⁷, werden 1 Std. zwischen 70 und 90° gehalten, dann in warmer verd. HCl

⁷ G. D. Parkes und E. H. Williams, J. Chem. Soc. London 1934, 67.

gelöst, filtriert und durch Ätherausschüttelung von überschüssigem Keton befreit. Die mit 2 n Sodalösung gefällte Rohbase kristallisiert aus wäßr. Alkohol. Ausbeute 0,1 g. Schmp. 81,5—82°. In Mineralsäuren und Alkalien leicht löslich, löslich in Äther.

$C_{13}H_{10}ON_2$. Ber. C 74,30, H 4,70, N 13,33. Mol.-Gew. 210.

Gef. C 74,16, H 5,01, N 13,52. Mol.-Gew. 204 (nach *Rast*).

Pyrimidazol-2 (VII)

entsteht aus 0,5 g (AP) und 0,5 g Chloracetamid durch halbstündiges Erwärmen auf 80°. Aufnehmen in Wasser und Zusatz von verd. NaOH bis zum Neutralpunkt ergibt eine Fällung, die nach Umkristallisieren bei 127° schmilzt; Mischprobe 127°.

2-(m-Cyanphenyl)-pyrimidazol.

0,38 g (AP) und 0,9 g ω -Brom-m-cyan-acetophenon erhitzte man bei Gegenwart weniger Tropfen absol. Alkohols 20 Min. auf zirka 90°. Die wäßr. Lösung des Rohproduktes wurde mit Äther überschichtet, sodaalkalisch gemacht und extrahiert. Der Ätherrückstand sublimiert 250°/3 mm und zeigt nach Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser den Vak. Schmp. 167°.

$C_{14}H_9N_3$. Ber. N 19,18. Gef. N 19,18, 19,36.

2-(m-Carboxyphenyl)-pyrimidazol.

a) Durch Verseifen des obigen Cyanproduktes mit KOH und Neutralisieren mit verd. Salzsäure.

b) Durch Umsetzung von ω -Bromacetophenon-3-carbonsäure mit (AP). Acetophenoncarbonsäure wird warm in $CHCl_3$ gelöst und langsam mit einer Lösung von Brom in $CHCl_3$ versetzt. Der $CHCl_3$ -Rückstand schmilzt nach Umkristallisieren aus verd. Alkohol bei 138° (Zers.); leicht löslich in Alkohol, schwer löslich in Äther, unlöslich in Wasser.

Gleiche Teile von ω -Bromacetophenoncarbonsäure und (AP) werden allmählich auf 120° erhitzt und zirka 1 Std. dabei gehalten. Nach Aufnehmen in verd. Lauge und Filtrieren wird Salzsäure bis zum isoelektrischen Punkt zugesetzt; der Niederschlag ist ungeschmolzen bei 350°; löslich in Säuren, Alkalien, etwas in Wasser, unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Weitere Reinigung ist über das Chlorhydrat aus 5%iger Salzsäure möglich.

2-(p-Jodphenyl)-pyrimidazol.

Wird in der üblichen Art aus p-Jod- ω -bromacetophenon und (AP) dargestellt. Die aus Aceton umkristallisierte Base schmilzt im Vak. bei 227°. Sie ist farblos. Ausbeute nahezu quantitativ.

$C_{13}H_9N_2J$. Ber. N 8,75, J 40,06. Gef. N 9,03, 8,97, J 40,12.

2-(m-Acetylamino-phenyl)-pyrimidazol.

0,07 g (VIII) und 1 ml Essigsäureanhydrid $\frac{1}{2}$ Std. erhitzen; nach dem Einengen auf $\frac{1}{3}$ Vol. in warmem Alkohol aufnehmen. Bei Zusatz von Äther weiße Prismen vom Rohschmp. 88—92°. Das Chlorhydrat ist schwer löslich und eignet sich zum Umkristallisieren.

$C_{20}H_{16}ON_3$. Ber. N 16,74. Gef. N 16,90, 16,94.

Umsetzung von (VIII) mit Salicylaldehyd zu (IX).

Sie erfolgt bei 130 bis 140°; Kristalle aus Alkohol; nach Hochvak.-Dest. gelbe Kristalle. Warme Salzsäure spaltet das Kondensationsprodukt zu (VIII) und Salicylaldehyd.

$C_{20}H_{16}ON_3$. Ber. N 13,33. Gef. N 13,45.

2-(m-Oxyphenyl)-pyrimidazol (XI).

0,9 g (VIII), gelöst in 9 ml 10%iger Schwefelsäure, wurden unter Eiskühlung in der üblichen Weise diazotiert. Nach Erhitzen auf dem Wasserbad und Zusatz von $NaHCO_3$ fällt ein gelber Niederschlag, der aus wäßr. Alkohol kristallisiert. Destillation bei 245 bis 250°/0,05 mm und wiederholtes Umkristallisieren aus verd. Alkohol führt zu farblosen Kristallen vom Vak. Schmp. 226°.

$C_{13}H_{10}ON_2$. Ber. C 74,62, H 4,76, N 13,33.
Gef. C 74,55, H 4,92, N 13,30, 13,52.

Kupplung des Diazoniumsalzes mit β -Naphthol (XII).

Bei Zusatz der berechneten Menge β -Naphthol, gelöst in 2 n NaOH, zur obigen Diazoniumsalzlösung tritt sofort ein roter Niederschlag auf. Dieser ist schwer löslich in Alkohol und Methanol, unlöslich in Wasser. Kristalle aus viel Alkohol nach geringem Wasserzusatz. Ab 215° Zersetzung.

2-Phenyl-pyrimidazol (XIII).

Beim Zusetzen von Zinnchlorür unter Eiskühlung zu obiger Diazoniumsalzlösung tritt Stickstoffentwicklung auf, die durch 10 Min. langes Erwärmen am Wasserbad vervollständigt wird. Zinnion durch H_2S abtrennen, filtrieren, alkalisch machen des Filtrats und Ätherextraktion führt zu Kristallen vom Schmp. 135°; Mischprobe 135°.

Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Instituts ausgeführt.