

Dimethylbenzyl-*p*-hexen-1-ylanilinium Bromide(XXI)—Colorless plates, m.p. 100~101°. *Anal.* Calcd. for $C_{21}H_{28}NBr$: N, 3.74. Found: N, 3.85.

Dimethylbenzyl-*p*-hepten-1-ylanilinium Bromide(XXII)—Colorless plates, m.p. 105~106°. *Anal.* Calcd. for $C_{22}H_{30}NBr$: N, 3.61. Found: N, 3.69.

Dimethylbenzyl-*p*-octen-1-ylanilinium Bromide(XXIII)—Colorless plates, m.p. 100~101°. *Anal.* Calcd. for $C_{23}H_{32}NBr$: N, 3.48. Found: N, 3.51.

Dimethylbenzyl-*p*-nonen-1-ylanilinium Bromide(XXIV)—Colorless plates, m.p. 103~104°. *Anal.* Calcd. for $C_{24}H_{34}NBr$: N, 3.36. Found: N, 3.35.

Dimethylbenzyl-*p*-decen-1-ylanilinium Bromide(XXV)—Colorless plates, m.p. 90~91°. *Anal.* Calcd. for $C_{25}H_{36}NBr$: N, 3.25. Found: N, 3.26.

Dimethylbenzyl-*p*-undecen-1-ylanilinium Bromide(XXVI)—Colorless plates, m.p. 94~95°. *Anal.* Calcd. for $C_{26}H_{38}NBr$: N, 3.15. Found: N, 3.23.

Summary

In accordance with the assumption that the alkylphenyl groups might play an important rôle in increasing the activity of 3-alkylphenylazo-4-aminonaphthalenesulfonic acids against Japanese encephalitis virus, some alkylanilinium salts were synthesized by combining alkyl or aralkyl halides with N,N-dimethyl-*p*-alkylanilines, which were readily prepared by following reactions, *viz.*, syntheses of N,N-dimethylaminophenyl-*p*-alkylcarbinols with *p*-dimethylaminobenzaldehyde and alkylmagnesium halides, the dehydration of the carbinols by vacuum distillation to N,N-dimethyl-*p*-alken-1-ylanilines, and then the hydrogenation of the double bonds of the resulting substance by catalytic reduction to N,N-dimethyl-*p*-alkylanilines.

(Received September 24, 1953)

94. Masaru Hasegawa: Über die Bromierung von Methylpyrimidin-Derivaten mittels N-Bromsuccinimides.

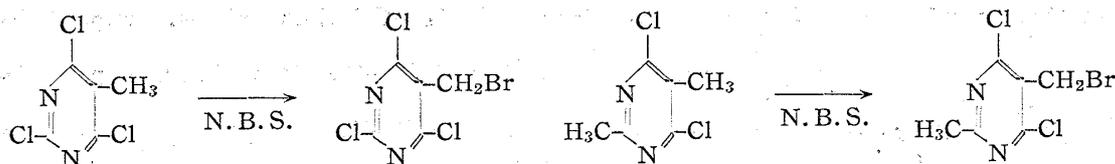
(Pharmaz. Institut d. Medizin. Fakultät d. Universität Tokyo*)

Durch eine Reihe von voraufgelaufenen Versuchen wurde es bestätigt, dass die Methyl-Kette auf der α - bzw. γ -Stellung der Pyridin- und Chinolin-Homologen durch N-Bromsuccinimid (N. B. S.) leicht bromierbar ist.¹⁾ Die Reaktion verläuft dabei weit glatter, wenn man die Basizität des Kernstickstoffes durch eine Chlor Gruppe unterdrückt. Durch Erweiterung der Versuche auf der Pyrimidin-Reihe wurde es nun gezeigt, dass beim Pyrimidin die Methyl-Kette der 5-Stellung vorzüglich bromiert wird.

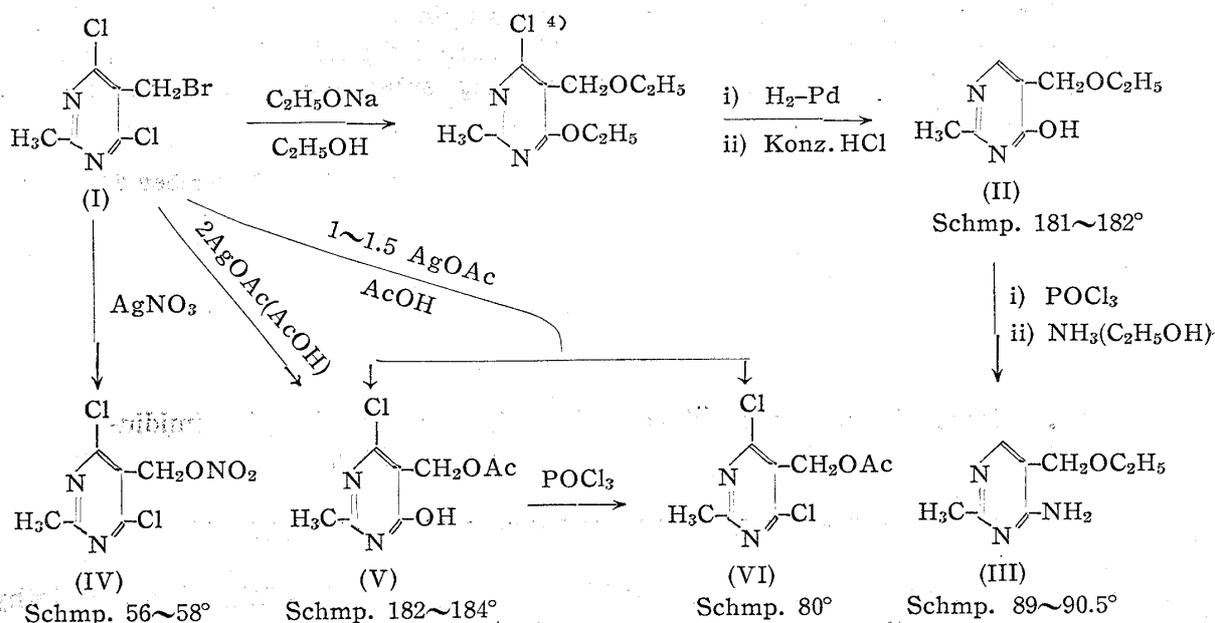
4-Methyl-2,6-dichlor- bzw. 2,4-Dimethyl-6-chlor-pyrimidin zeigt nämlich gegen die Reaktion einen Widerstand. Bei der Einwirkung von N.B.S. in Tetrachlorkohlenstoff verbrauchte es bis zur Beendigung der Reaktion mehr als 10 Stunden und es wurde ausser dem Ausgangsmaterial nichts sicheres erfasst. Die Reaktion mit 5-Methyl-2,4,6-trichlor- und 2,5-Dimethyl-4,6-dichlor-pyrimidin verläuft dagegen weit glatter. Innerhalb von 1 Stunde war die Reaktion beendet, und es entstand das entsprechende 5-Brommethyl-Derivat mit ca. 75~80 proz. Ausbeute. Das 5-Brommethyl-Derivat des ersteren bildete Tafeln vom Schmp. 134~135° und das entsprechende Derivat des letzteren Tafeln vom Schmp. 109~110°.

* Hongo, Tokyo (長谷川 賢).

1) Hasegawa: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 256(1951); Diese Zeitschr., 1, 47, 293 (1953).



Zur Konstitutionsversicherung wurde das letztere (I) nach unten angegebener Reaktionsreihe in 2-Methyl-4-oxy-5-äthoxymethylpyrimidin (II) bzw. sein 4-Aminoderivat (III) übergeführt und je mit dem entsprechenden nach der Vorschrift von Williams²⁾ hergestelltem Präparat³⁾ identifiziert. Die Ausbeute von (II) aus (I) bzw. von (III) aus (II) betrug 77 bzw. 80 proz. der Theorie. Im Zusammenhang damit wurden noch 2-Methyl-4,6-dichlor-5-nitroxymethylpyrimidin (IV), 2-Methyl-4-oxy-5-acetoxymethyl-6-chlorpyrimidin (V) und das 4-Chlorderivat des letzteren (VI) hergestellt. (IV) wurde durch Einwirkung von 1 mol Silbernitrat auf (I) in wässriger Aceton-Lösung mit 62 proz. Ausbeute erhalten. (V) entstand mit ca. 70~80 proz. Ausbeute, wenn man (I) in Eisessig-Lösung mit 2 molen Silberacetat behandelte. Durch die Einwirkung von 1~1.5 molen Silberacetat wurden (V) und (VI) zusammen erhalten.



Die Tatsache, dass die Methyl-Gruppe auf der 5-Stellung vorzüglich angegriffen wurde, zeigt, dass diese Methyl-Kette des Pyrimidins gegen das atomare Brom weit aktiver als dieselbe auf 2-, 4- bzw. 6-Stellung ist. Zur weiteren Bestätigung wurde nun die Bromierung statt mit N.B.S. mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff- oder Chloroform-Lösung unter ultravioletter Bestrahlung bei Siedehitze probiert. 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin gab dabei das entsprechende 5-Brommethyl-derivat mit ca. 85 proz. Ausbeute. 2,5-Dimethyl-4,6-dichlorpyrimidin ging dabei unter gleichzeitigem Austausch eines Kernchloros in 2-Methyl-5-brommethyl-4-brom-6-chlorpyrimidin (Tafeln vom Schmp. 135~137°) mit ca. 50

2) Williams: J. Am. Chem. Soc., 59, 1052(1937).

3) Herrn Dr. Y. Sawa von der Firma Shionogi A. G. verdanke ich diese Präparate.

4) Das entsprechende 5-Methoxymethyl-derivat, welches durch Behandlung von (I) mit Natriummethylat erhalten wurde, bildet Nadeln vom Schmp. 51~53°. 2-Methyl-4-oxy-5-methoxymethylpyrimidin bildet Prismen vom Schmp. 208~209°. Zu bemerken ist noch, dass 2-Methyl-4-brom-5-brommethyl-6-chlorpyrimidin bei analoger Behandlung mit Natriummethylat 2-Methyl-5-methoxymethyl-4,6-dimethoxy-pyrimidin (feine Nadeln vom Schmp. 83~84.5°) angibt.

proz. Ausbeute über, dessen Konstitution durch die analoge Überführung in 2-Methyl-4-oxy-5-äthoxymethylpyrimidin bestätigt wurde. Führt man die Reaktion unter Zusatz von Aluminiumchlorid als Katalysator und Nitrobenzol als Lösungsmittel durch, so wurde kein Brom-Verbrauch bemerkt, trotz 7 stündigem Erhitzen auf 100°.

Die Bromierung der Methyl-Kette der Pyrimidin-Homologen scheint also nicht durch die Ionenreaktion, sondern durch die Radikalreaktion möglich zu sein. Die Reaktion erfolgte dabei vorzüglich auf der Methyl-Kette der 5-Stellung und führte zu einer neuen Synthese des Pyrimidinteils im Vitamin B₁.

Diese Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Ochiai und mit der Unterstützung des Unterrichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften durchgeführt, wofür ich mich zu grossem Dank verpflichtet fühle.

Beschreibung der Versuche

5-Brommethyl-2,4,6-trichlorpyrimidin—i) 2.0 g 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin, 1.9 g N. B. S. (1.05 mol), 0.15 g Benzoylperoxyd und 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden zusammen unter Rückfluss und unter ultravioletter Bestrahlung in Ölbad 1.5 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionslösung färbte sich hellorange. Die vom ausgeschiedenen Succinimid (0.9 g) abfiltrierte Lösung wurde durch Destillation vom Lösungsmittel befreit, der krystallinische Rückstand auf einer Tonplatte gepresst (2.6 g, Schmp. 105~125°) und aus Aceton-Methanol umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 2.15 g (78 proz. d. Theorie). Schmp. 128~133°. Sie bildeten Tafeln vom Schmp. 134~135° nach noch einmaliger Umkrystallisierung aus Aceton. C₅H₂N₂BrCl₃—Ber.: C, 21.70; H, 0.72; N, 10.13. Gef.: C, 22.15; H, 0.88; N, 10.78.

ii) Eine Lösung von 1 g 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurde auf der elektrischem Birne (100 W) erhitzt und 0.9 g Brom in 10 ccm Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktion verlief unter Entwicklung von Bromwasserstoff und ist nach 4 Stunden beendet. Das Lösungsmittel wurde auf dem Wasserbad destilliert und der in der Hitze schon sich krystallinisch erstarrte Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Schmp. 133~135°. Die Ausbeute betrug 1.2 g, d.h. 85 proz. d. Theorie. Eine Mischprobe mit dem nach (i) dargestellten Präparat zeigte keine Depression.

2,5-Dimethyl-4,6-dichlorpyrimidin—Die Herstellung von 2,5-Dimethyl-4,6-dioxy-pyrimidin durch Kondensation von Acetamidin und Methylmalonsäureäthylester, deren Ausbeute nach der Angabe von Huber⁵⁾ nur etwa 35 proz. beträgt, habe ich nach folgender Vorschrift weit verbessern können. Zu einer Lösung, die 1 mol Methylmalonsäureester und Natrium enthält, wurde eine alkoholische Lösung von freiem Acetamidin (1.2 mol) hinzugefügt und über Nacht stehen gelassen. Hiermit gewinnt man 2,5-Dimethyl-4,6-dioxy-pyrimidin als das Natriumsalz mit der Ausbeute 80 proz., welches mit Schwefelsäure frei gemacht und mit Phosphoroxchloride chloriert wurde. Die berechnete Ausbeute an Dichlorderivat aus dem Natriumsalz war 75 proz. Sdp. 212~214°. Schmp. 41°.

2-Methyl-5-brommethyl-4,6-dichlorpyrimidin (I)—7.0 g 2,5-Dimethyl-4,6-dichlorpyrimidin, 7.4 g N. B. S. (1.05 mol), 0.2 g Peroxyd und 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff wurden zusammen gebracht und analogerweise wie beim Bromieren von 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin aufgearbeitet. Die Reaktionsdauer war 1 Stunde, und das regenerierte farblose Succinimid betrug 4.0 g (95 proz. d. Theorie). Das Filtrat wurde abgedampft, der Rückstand mit Petrolbenzin extrahiert und die Lösung nach dem Einengen in der Kälte stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle vom Schmp. 105~109° betragen 7.5 g (74 proz. d. Theorie). Bei der Umkrystallisation aus Methanol oder Aceton, bildeten sie Tafeln vom Schmp. 109~110°. C₆H₅N₂Cl₂Br—Ber.: C, 28.12; H, 1.95; N, 10.94. Gef.: C, 28.07; H, 1.85; N, 11.20.

2-Methyl-5-brommethyl-4-brom-6-chlorpyrimidin—3.0 g 2,5-Dimethyl-4,6-dichlorpyrimidin wurden in 15 ccm Chloroform (oder Tetrachlorkohlenstoff) gelöst, mit einer Lösung von 3.0 g Brom in 15 ccm Chloroform (oder Tetrachlorkohlenstoff) analogerweise bromiert wie beim 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin. Bis zur Beendigung der Reaktion, brauchte es etwa 18 Stunden. Die Reaktionslösung wurde vom Lösungsmittel durch Destillieren befreit, der sich erstarrte Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Die Ausbeute betrug 1.8 g (35 proz. d. Theorie). Schmp. 130~136°. Sie bildeten Tafeln vom Schmp. 135~137° nach noch einmaliger Umkrystallisation. C₆H₅N₂Br₂Cl—Ber.: C, 23.96; H, 1.66; N, 9.32. Gef.: C, 24.02; H, 2.06; N, 9.51. Die Mutterlauge gab noch 1.8 g Kristalle vom Schmp. 110~120°, die nach der unten beschriebenen Weise in 2-Methyl-4-oxy-5-äthoxymethylpyrimidin (II) übergeführt wurden, welches in rohem Zustand vom Schmp. 172~175° betrug 0.3 g. Diese Daten umgerechnet betrug die gesamte Ausbeute an 2-Methyl-5-brommethyl-4-brom-6-chlorpyrimidin 45~50 proz. d. Theorie.

5) Huber: Ber., 71, 87(1938).

2-Methyl-4-oxy-5-äthoxymethylpyrimidin (II)—2.0 g 2-Methyl-5-bromomethyl-4,6-dichlorpyrimidin bzw. 2-Methyl-5-bromomethyl-4-brom-6-chlorpyrimidin wurden auf 30 ccm abs. Alkohol suspendiert und hierauf eine Lösung von 0.7 g Natrium in 20 ccm wasserfreiem Alkohol hinzugefügt, wobei sofort unter schwacher Wärmeentwicklung die Ausscheidung von Natriumbromid und Natriumchlorid bemerkt wurde. Man schüttelte sie zuweilen und liess über eine Nacht stehen. Die von ausgeschiedenen Salzen abfiltrierte Lösung wurde sofort mit Palladium-Kohle (aus 10 ccm 1 proz. Palladiumchlorid hergestellt) katalytisch reduziert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde abgedampft, der ölige Rückstand mit 10 ccm konz. Chlorwasserstoffsäure versetzt und nach 3 stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad eingeengt. Hiernach wurde es mit Natriumkarbonat neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Lösung wurde nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat vom Lösungsmittel befreit und die ausgeschiedenen Kristalle (Schmp. 170~174°) aus Methanol umgelöst. Kleine Nadeln vom Schmp. 181~182° (nach der Angabe von Williams²⁾, Schmp. 175~176°). Eine Mischprobe mit dem nach der Vorschrift von Williams hergestellten Präparat vom Schmp. 179~181° schmolz bei 180~182°. Die Ausbeute des rohen Produktes (Schmp. 170~174°) betrug 0.9 g (77 proz. d. Theorie). $C_8H_{12}O_2N_2$ —Ber.: C, 57.14; H, 7.14; N, 16.67. Gef.: C, 57.28; H, 7.18; N, 16.97.

2-Methyl-4-methoxy-5-methoxymethyl-6-chlorpyrimidin — 2-Methyl-5-bromomethyl-4,6-dichlorpyrimidin wurde analoger Weise mit Natriummethylat in Methanol behandelt. Nadeln vom Schmp. 51~53° aus Petroläther. Die Ausbeute betrug 90 proz. d. Theorie. $C_8H_{11}O_2N_2Cl$ —Ber.: C, 47.41; H, 5.43; N, 13.83. Gef.: C, 47.28; H, 5.75; N, 13.61. Es wurde analoger Weise, wie oben erwähnt, katalytisch reduziert und ferner mit konz. Chlorwasserstoffsäure verseift. Prismen vom Schmp. 208~209° aus Methanol (2-Methyl-4-oxy-5-methoxymethylpyrimidin). $C_7H_{10}N_2O_2$ —Ber.: C, 54.55; H, 6.49; N, 18.18. Gef.: C, 54.78; H, 6.38; N, 18.82. 2-Methyl-5-bromomethyl-4-brom-6-chlorpyrimidin gibt bei analoger Umsetzung mit Natrium-methylat seidenartige Kristalle vom Schmp. 83~84° aus Petroläther. Ihre Analysenzahlen stimmen mit 2-Methyl-4,6-dimethoxy-5-methoxymethylpyrimidin überein. $C_9H_{14}O_3N_2$ —Ber.: C, 54.54; H, 7.07; N, 14.14. Gef.: C, 53.64; H, 6.95; N, 14.31.

2-Methyl-4-amino-5-äthoxymethylpyrimidin (III)—0.8 g des oben erhaltenen 2-Methyl-4-oxy-5-äthoxymethylpyrimidins wurden nach der Vorschrift von Williams²⁾ in das entsprechende 4-Aminoderivat übergeführt. Tafeln vom Schmp. 89~90.5° aus Benzol (nach Williams, Schmp. 90°). Die Ausbeute: 0.65 g. $C_8H_{13}ON_3$ —Ber.: C, 57.48; H, 7.78; N, 25.15. Gef.: C, 57.08; H, 7.71; N, 25.33.

Zusammenfassung

Bromierung von 5-Methyl-2,4,6-trichlorpyrimidin bzw. 2,5-Dimethyl-4,6-dichlorpyrimidin mittels N.B.S. sowie mit Brom unter ultravioletter Bestrahlung wurde untersucht. Die Reaktion erfolgte vorzüglich auf der Methyl-Kette der 5-Stellung unter Bildung von entsprechendem 5-Brommethylderivat und führte zu einer neuen Synthese des Pyrimidinteils im Vitamin B₁.

(Eingegangen am 18. August 1953)