

Hippeastrin-jodmethylat: Aus Methanol + Aceton mikrokristallines Pulver, das sich ab 238° zersetzt. Verlust bei 100° i. Hochvak. 4.4%.

$C_{18}H_{20}O_5NJ$ (457.3) Ber. C 47.28 H 4.41 2 N-CH₃ 6.56
Gef. C 47.30 H 4.58 N-CH₃ 6.07

Odulin kristallisiert aus Aceton in Prismen vom Schmp. 168°; $[\alpha]_D^{25}$: +239° ($c = 0.35$, in Chloroform). Kein Verlust bei 100° i. Hochvak.

$C_{17}H_{19}O_4N$ (301.3) Ber. C 67.75 H 6.35 N 4.65 Gef. C 67.70 H 6.33 N 4.80

Methyl-Bestimmung: Gef. CH₃ (an O) 0.97, CH₃ (an N) 1.81; ber. für 1 CH₃ 4.99%. Die Reaktion auf Methylendioxy-Gruppen ist positiv. Die Base gibt mit konz. Schwefelsäure oder konz. Salzsäure gelbe Farbreaktion. Das IR-Spektrum (in Chloroform) zeigt eine OH-Bande bei 2.81 μ und eine schwache Bande bei 6.16 μ an.

Odulin-pikrat kristallisiert aus Wasser + Aceton in Blättchen vom Schmp. 221° (Zers.). Kaum Verlust bei 100° i. Hochvak.

$C_{17}H_{19}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 0.5 H_2O$ (539.4) Ber. C 51.21 H 4.30 Gef. C 51.19 H 4.48

WOLFGANG PFLEIDERER und HELMUT MOSTHAF

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, I

ÜBER CLAISEN-KONDENSATIONEN MIT METHYLPYRIMIDINEN

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

(Eingegangen am 19. Februar 1957)

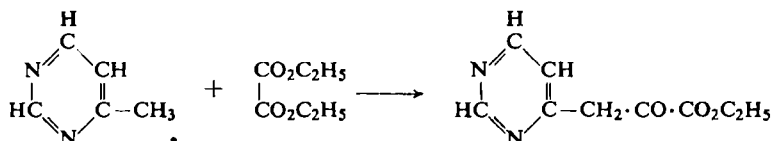
Methylpyrimidine, die eine Methylgruppe in α - bzw. γ -Stellung zu den Ringstickstoffatomen enthalten, sind Claisen-Kondensationen zugänglich. Durch diese Reaktion war es möglich, Aufschluß über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen in Abhängigkeit von ihrer Stellung am Kern und unter dem Einfluß anderer Substituenten zu erhalten.

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß in methylsubstituierten Heterocyclen sog. „aktive“ Methylgruppen vorliegen können, die infolge der auflockernden Wirkung des Heterocyclen in der Lage sind, Reaktionen einzugehen, wie man sie beispielsweise von den Methylketonen her kennt.

Da zu Beginn dieser Untersuchungen Claisen-Kondensationen mit Methylpyrimidinen noch nicht bekannt waren, haben wir versucht, mit Hilfe dieser Reaktion Aufschluß über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen in Abhängigkeit von ihrer Stellung am Pyrimidinring sowie in Abhängigkeit anderer Substituenten zu erhalten.

Wir haben für diese Untersuchungen als Esterkomponente den Oxalsäure-diäthylester gewählt, da mit ihm die Claisen-Kondensation meist sehr glatt verläuft und darüber hinaus die entstehenden Oxalester-Kondensationsprodukte gut kristallisierende Verbindungen darstellen. Als bestes Kondensationsmittel konnte nach einigen

vergleichenden Versuchen das Kaliumäthylat erkannt werden, das wir in Analogie zu W. WISLICENUS und E. KLEISINGER¹⁾ in ätherischer Lösung anwendeten.



Nachdem unsere Untersuchungen im wesentlichen abgeschlossen waren, erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von H. R. SULLIVAN und W. T. CALDWELL²⁾ über Claisen-Kondensationen von 2.4.6-Trimethyl-pyrimidin mit verschiedenen Estern. Die Autoren, die lediglich das 2.4.6-Trimethyl-pyrimidin mit Oxalsäure-diäthylester, Essigsäure-phenylester und Benzoesäure-methylester umsetzten, erhielten mit Natriumamid als Kondensationsmittel Ausbeuten von 12%, 31% und 22%.

Wie aus der Tab. ersichtlich ist, sind wir mit Kaliumäthylat als Kondensationsmittel gegenüber SULLIVAN und CALDWELL sehr im Vorteil, da in unserem Falle dieselbe Reaktion zwischen 2.4.6-Trimethyl-pyrimidin und Oxalester mit 43% Ausbeute verlief.

Kondensationen mit Oxalsäure-diäthylester

Ausgangspyrimidin	kond. Methylgruppe	Farbe	Kondensationsprodukt		
			Schmp.°	Ausb. in %	FeCl ₃ - Reaktion
2-Methyl-pyrimidin	2	gelb	62—63	38	grün
4-Methyl-pyrimidin	4	gelb	135—136	60	grün
5-Methyl-pyrimidin	kond. nicht				
4.6-Dimethyl-pyrimidin	4 (6)	gelb	158—159	48	grün
2.4.6-Trimethyl-pyrimidin	4 (6)	gelb	109—110	43	rotbraun
6-Methoxy-4-methyl-pyrimidin	4	weiß	131	27	grün
4-Methoxy-2-methyl-pyrimidin	2	gelblich	133—136	—	grün
6-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin	4	gelb	Zers.-P. 180	10	—
2.6-Dimethoxy-4-methyl-pyrimidin	4	weiß	122	55	grün
4.6-Dimethoxy-2-methyl-pyrimidin	2	weiß	135—136	12	rotbraun
2.6-Bis-dimethylamino-4-methyl-pyrimidin	kond. nicht				
4.6-Bis-dimethylamino-2-methyl-pyrimidin	kond. nicht				
2.6-Dimethoxy-5-nitro-4-methyl-pyrimidin *)	4	gelblich	142—143	19	rotbraun
1.4-Dimethyl-pyrimidon-(6)	4	weiß	178	56	grün
1.2-Dimethyl-pyrimidon-(6)	2	weiß	224 (Zers.)	76	rotbraun
1.3.4-Trimethyl-uracil	4	weiß	165	74	grün
1.3-Dimethyl-uracil	kond. nicht				
1.3.5-Trimethyl-uracil	kond. nicht				
1.3.4.5-Tetramethyl-uracil	4	weiß	130	—	dunkelrot

*) Kondensation mit Oxalsäure-dimethylester und Natriummethylat.

¹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 1140 [1909].

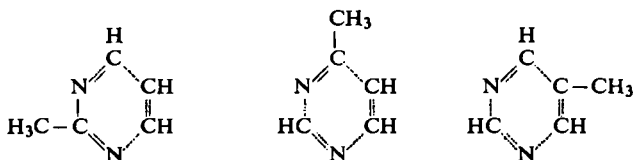
²⁾ J. Amer. chem. Soc. **77**, 1559 [1955].

Ferner konnten wir feststellen, daß alle von uns untersuchten Pyrimidin-Derivate gegen Äthylat genügend stabil waren, während die Anwendung von Natriumamid entweder Veränderungen am Pyrimidinkern bewirkte oder zur Zerstörung des gesamten Moleküls führte. Die einzige Ausnahme scheint hier das 2,4,6-Trimethylpyrimidin zu bilden.

Wenn man nun die in der Tab. zusammengefaßten Ergebnisse diskutieren will, so muß man sich stets vor Augen halten, daß für die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen ein wirkliches Maß fehlt. Da wir jedoch bei sämtlichen Kondensationen unter gleichen Reaktionsbedingungen gearbeitet haben, halten wir es für gerechtfertigt, die Reaktionsgeschwindigkeit, die wir am allmählichen Ausfallen der Kaliumverbindung des Kondensationsproduktes abschätzen konnten, und die Ausbeute als Maß für die Aktivität der Methylgruppen heranzuziehen und daraus die allgemein gehaltenen Aussagen abzuleiten.

Die Untersuchungen zeigten, daß von den einfachen Pyrimidin-Derivaten, die eine oder mehrere Methylgruppen enthalten, alle bis auf das 5-Methylpyrimidin die Kondensation mit Oxalester eingehen. Von den beiden Isomeren, dem 2- und 4-Methylpyrimidin, reagiert das letztere bedeutend schneller und ergibt eine bessere Ausbeute. Mit dieser Feststellung stimmt überein, daß im 2,4,6-Trimethylpyrimidin die Reaktion an der 4- (bzw. 6-)Methyl-Gruppe eintritt, was von SULLIVAN und CALDWELL²⁾ unter Verwendung der Arbeiten von T. D. HEYES und J. C. ROBERTS³⁾ eindeutig bewiesen werden konnte.

Bei einer theoretischen Deutung dieser Ergebnisse können wir die Vorstellungen, die F. W. BERGSTROM⁴⁾ am α -Picolin und seinen Homologen entwickelt hat, auch auf das Pyrimidin-System mit Erfolg übertragen. Das 4- (bzw. 6-)Methylpyrimidin besitzt danach — wie das α -Picolin — die Struktur eines cyclischen Ketons des Ammono-Systems, während das 2-Methyl-Isomere nach dieser Auffassung einen cyclischen Ester des Ammono-Systems darstellt. Die Aktivierung der Methylgruppen wird durch diese Betrachtungsweise also in Parallele zu den Ketonen und Estern gesetzt, die sich ebenfalls durch eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit auszeichnen. Dem 5-Methylpyrimidin schließlich kommt in Analogie zum β -Picolin keine derartige Struktur zu, was gleichbedeutend ist mit einer fehlenden Aktivierung.



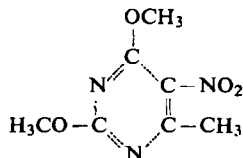
Nachdem wir bei den einfachen Methylpyrimidinen Klarheit über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen erhalten hatten, untersuchten wir den abschwächenden bzw. verstärkenden Einfluß anderer Substituenten. Bei der Einführung elektronenschiebender Gruppen, wie z. B. der Methoxygruppe, beobachteten wir wie erwartet ein Absinken der Reaktionsfreudigkeit. Bei den Dimethylamino-pyrimidinen ist der aktivierende Einfluß des Kerns auf die Methylgruppen noch stärker abgeschwächt,

³⁾ J. chem. Soc. [London] 1951, 328.

⁴⁾ Chem. Reviews 35, 79 [1944].

so daß beim 6-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin nur noch eine 10-proz. Ausbeute nach sechstägiger Reaktionszeit resultierte und bei den beiden Bisdimethylamino-Derivaten überhaupt keine Reaktion mehr festgestellt werden konnte.

Die entgegengesetzte Beeinflussung der Methylgruppen, d. h. eine zusätzliche Aktivierung, konnten wir dann naturgemäß durch die Einführung einer Nitrogruppe erreichen. Im 2,6-Dimethoxy-5-nitro-4-methyl-pyrimidin wirkt die Nitrogruppe zusätzlich negativierend auf den Kern, was dann in einer besonders starken Aktivierung der 4-Methyl-Gruppe zum Ausdruck kommt. Neben diesen Vorstellungen kann man das 2,6-Dimethoxy-5-nitro-4-methyl-pyrimidin auch noch als vinyloges Nitromethan auffassen, das seinerseits ebenfalls eine sehr aktive Methylgruppe enthält.



In der Praxis wirkt sich die Aktivierung bei diesem Pyrimidin-Derivat so aus, daß bereits in alkoholischer Lösung mit Oxalsäure-diäthylester und Natriumäthylat die Kondensation mit 81% Ausbeute verläuft. Bei dieser Reaktion tritt allerdings eine merkwürdige Nebenreaktion auf, die im Austausch der Methoxy- gegen die Äthoxygruppen besteht. Die Dimethoxy-Verbindung erhielten wir dann mit Oxalsäuredimethylester in methanolischer Natriummethylat-Lösung.

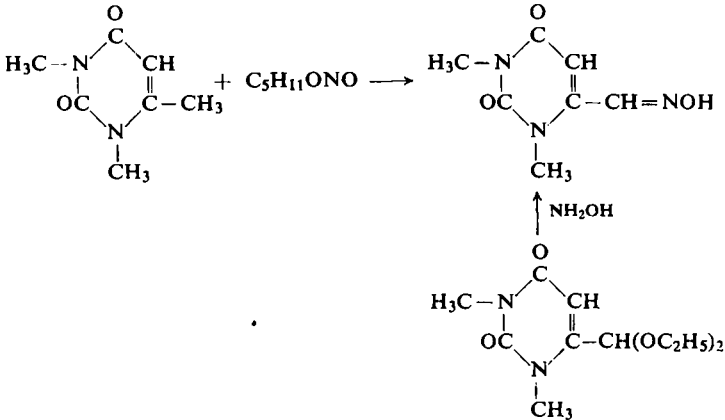
Da Hydroxypyrimidin-Derivate infolge Salzbildung mit Äthylaten den Claisen-Kondensationen nicht zugänglich sind, haben wir die entsprechenden *N*-Methyl-Derivate zur Reaktion gebracht. Beim 1,3,4-Trimethyl-uracil sowie beim 1,4-Dimethyl- und 1,2-Dimethyl-pyrimidon-(6) verliefen die Kondensationen mit ausgezeichneten Ausbeuten. Bei den beiden 4-Methyl-Derivaten dürfte dabei der aktivierende Einfluß hauptsächlich durch die Carbonylgruppe in 6-Stellung bedingt sein, der über die Vinyl-Gruppierung nur unwesentlich abgeschwächt auf die Methylgruppe übertragen wird. Neben dieser Aktivierung der 4-Methyl-Gruppe besitzen aber mehrfach substituierte Pyrimidine, insbesondere Uracil-Derivate, in 5-Stellung ein weiteres nucleophiles Zentrum. Um entscheiden zu können, welche der beiden aktiven Stellen im 1,3,4-Trimethyl-uracil nun die Esterkondensation eingeht, haben wir einerseits das 1,3-Dimethyl- und andererseits das 1,3,4,5-Tetramethyl-uracil unter gleichen Bedingungen mit Oxalester kondensiert. Da lediglich beim 1,3,4,5-Tetramethyl-uracil eine Reaktion eintrat, dürfte der Beweis erbracht sein, daß das 1,3,4-Trimethyl-uracil bei Oxalester-Kondensationen andere Eigenschaften zeigt als das 4-Methyl-uracil bei der Aldol-Kondensation⁵⁾ oder der Mannich-Reaktion⁶⁾, denn dort reagiert die 5-Stellung.

Um die Claisen-Kondensation mit Methylpyrimidinen durch andere Ester zu erweitern, haben wir noch versucht, den Benzoesäure-methylester umzusetzen. Lediglich beim 1,3,4-Trimethyl-uracil gelang dies mit mäßiger Ausbeute, wenn an Stelle von Kaliumäthylat das Kalium-tert.-butylat als Kondensationsmittel angewandt wurde. Die Umsetzung von 1,3,4-Trimethyl-uracil mit Isoamylnitrit in Äther

⁵⁾ W. KIRCHER, Liebigs Ann. Chem. **385**, 293 [1911]; T. B. JOHNSON und A. LITZINGER, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1940 [1936].

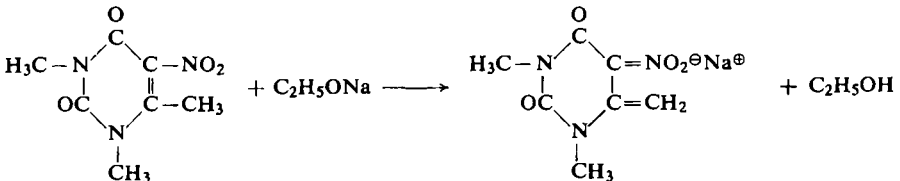
⁶⁾ H. R. SNYDER und H. M. FOSTER, J. Amer. chem. Soc. **76**, 118 [1954]; H. R. SNYDER, H. M. FOSTER und G. A. NUSSBERGER, ebenda **76**, 2441 [1954].

und in Gegenwart von Kaliumäthylat war ebenfalls erfolgreich, da sich hierbei das Oxim des 1.3-Dimethyl-uracil-aldehyds-(4) in 63-proz. Ausbeute bildete. Zum Strukturbeweis dieser Verbindung haben wir das Uracil-aldehyd-(4)-diäthylacetal⁷⁾ durch Methylierung mit Dimethylsulfat in das 1.3-Dimethyl-Produkt übergeführt, das mit Hydroxylamin in glatter Reaktion das identische Oxim lieferte.



Weitere Kondensationsversuche mit Ameisensäureester und Orthoameisensäureester blieben jedoch ohne Erfolg.

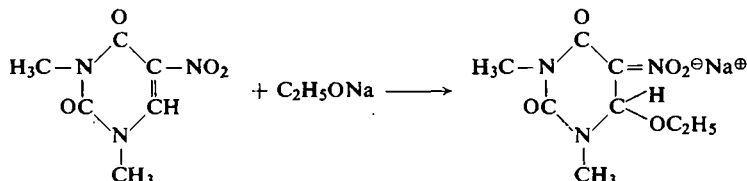
Auf Grund vorstehender Umsetzungen war erwiesen, daß im 1.3.4-Trimethyluracil eine sehr reaktionsfähige Methylgruppe in 4-Stellung vorhanden ist. Durch Einführung einer Nitrogruppe in das Molekül hofften wir, eine hervorragend kondensierbare Verbindung zu erhalten, die für weitere Reaktionen dienen sollte. Es zeigte sich jedoch, daß das 1.3.4-Trimethyl-5-nitro-uracil mit Oxalester nicht reagiert. Eine eingehende Untersuchung dieser Erscheinung ergab, daß im 1.3.4-Trimethyl-5-nitro-uracil durch die zusätzliche Aktivierung die 4-Methyl-Gruppe derart saure Eigenschaften erlangt hat, daß sich mit Natriumäthylat sofort ein schwer lösliches, gelbes Salz bildet, das ausfällt und somit für die weiteren Kondensationen verloren geht. Das Salz, das in Wasser vollständig hydrolysiert, ist in trockenem Zustand an der Luft unbegrenzt haltbar. Die anfängliche Annahme, daß es sich bei dem gelben Salz um eine Additionsverbindung von Natriumäthylat an die C=C-Doppelbindung des Pyrimidinringes handelt – in Analogie zu den Addukten beim 1.3.5-Trinitrobenzol⁸⁾ –, mußte auf Grund der C, H, N-Analyse zugunsten folgender Struktur abgeändert werden:



⁷⁾ T. B. JOHNSON und E. F. SCHROEDER, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1989 [1931].

⁸⁾ J. MEISENHEIMER, Liebigs Ann. Chem. **323**, 221 [1902].

Die Darstellung eines Adduktes gelang dagegen, wenn wir an Stelle von 1.3.4-Trimethyl-5-nitro-uracil das 1.3-Dimethyl-5-nitro-uracil mit Natriumäthylat versetzten. Bei dieser Reaktion resultierte ein farbloses Salz, aus dem durch Ansäuern die Ausgangsverbindung zurückerhalten und das Äthanol mit der Jodoform-Reaktion eindeutig nachgewiesen werden konnte. Da auch die Elementaranalyse auf ein Additionsprodukt stimmte, formulieren wir die Verbindung in Anlehnung an die MEISENHEIMERSCHEN Trinitrobenzolprodukte folgendermaßen:



Wir danken Herrn Professor Dr. H. BREDERECK herzlich für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Methyl-pyrimidin: 54 g 2.6-Dichlor-4-methyl-pyrimidin^{9,10)} werden in 550 ccm Methanol gelöst und dann mit 30 g Magnesiumoxyd, 450 ccm Wasser und 6 g Palladiumkohle (3-proz.) versetzt. Man hydriert unter Normaldruck. Die theoret. *Wasserstoffaufnahme* (15 l) ist nach etwa 90 Min. erreicht. Nach 2-stdg. Hydrierung wird der Versuch beendet und die Mischung filtriert. Das Filtrat wird so lange mit Wasserdampf destilliert, bis im Destillat mit Quecksilber(II)-chlorid kein Methylpyrimidin mehr nachgewiesen werden kann. Die Fällung mit Quecksilber(II)-chlorid und die Weiterverarbeitung erfolgt dann wie bei S. GABRIEL und J. COLMAN⁹⁾ angegeben. Es muß jedoch darauf geachtet werden, daß beim Alkalischemachen des Natriumsulfid-Destillates die Temperatur nicht über 10° ansteigt, da sonst mit Ausbeuteverlust zu rechnen ist. Ausb. 22 g, Sdp. 140—142°, Lit.⁹⁾: 141.5—142°.

2.4.6-Trichlor-5-methyl-pyrimidin: 79 g rohe, fein gepulverte 5-Methyl-barbitursäure (Natriumsalz-Gemisch)¹¹⁾ werden mit 250 ccm *Phosphoroxchlorid* und 100 ccm Dimethylanilin 4 Stdn. auf 120° erhitzt. Anschließend werden 150 ccm Phosphoroxchlorid i. Vak. abdestilliert und der Rückstand auf Eis gegossen. Nach 20 Min. saugt man ab und nimmt den festen Rückstand mit Äther auf. Nach Trocknen wird der Äther abgezogen und das 2.4.6-Trichlor-5-methyl-pyrimidin i. Vak. bei 132—136°/23—25 Torr destilliert. Ausb. 65 g, Schmp. 66°, Lit.¹²⁾: 67.5—68°.

5-Methyl-pyrimidin: 30.5 g 2.4.6-Trichlor-5-methyl-pyrimidin werden analog der Darstellung von 4-Methyl-pyrimidin mit *Wasserstoff* bei Normaldruck in Gegenwart von 4.5 g Palladiumkohle reduktiv enthalogeniert. Die Reaktion ist nach 4 Stdn. beendet. Zur vollständigen Reinigung wird das 5-Methyl-pyrimidin zweimal destilliert. Ausb. 7.9 g, Sdp. 150°, Schmp. 28°, Lit.¹²⁾: 30.5°.

1.3.4-Trimethyl-uracil: 63 g 4-Methyl-uracil werden in einem 1-l-Dreihalskolben (Rührer und 2 Tropftrichter) in 200 ccm 2 n NaOH suspendiert. Bei einer Wasserbadtemperatur von 40° läßt man langsam im Laufe von 3—4 Stdn. 125 ccm *Dimethylsulfat* zutropfen. Gleich-

9) S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1533 [1899].

10) J. R. MARSHALL und J. WALKER, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1014.

11) G.-A. HOLMBERG, C. A. **40**, 4028/2 [1945].

12) O. GERNGROSS, Ber. dtsh. chem. Ges. **38**, 3394 [1905].

zeitig gibt man aus dem zweiten Tropftrichter 4 *n* NaOH in dem Maße nach, daß der p_H der Lösung immer zwischen 9–12 bleibt. Gegen Ende der Methylierung tritt vollständige Lösung ein. Man neutralisiert mit Essigsäure und schüttelt mehrmals mit Chloroform aus (130, 130, 75, 75 und 50 ccm). Nach Trocknen der vereinigten Chloroformauszüge wird das Chloroform abdestilliert und der feste Rückstand aus 180 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 66 g, Schmp. 111–112°, Lit.¹³⁾: 111–112°.

1.3.4.5-Tetramethyl-uracil: Durch Methylierung aus *4.5-Dimethyl-uracil*¹⁴⁾ analog vorst. Zur Isolierung der Methylierungslösung wird 24 Stdn. mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Schmp. 131–132°, Lit.⁵⁾: 123–125.5°.

5-Nitro-1.3.4-trimethyl-uracil: 183 g *5-Nitro-4-methyl-uracil*¹⁵⁾ werden in 500 ccm 2 *n* NaOH in einem 2-l-Dreihalskolben aufgeschlämmt und bei einer Wasserbadtemperatur von 40° durch tropfenweise Zugabe von 310 ccm *Dimethylsulfat* methyliert. Der p_H wird während der Methylierung durch gleichzeitige Zugabe von 4 *n* NaOH auf 8–9 gehalten. Es tritt nie vollständige Lösung ein. Nach 4 Stdn. läßt man erkalten und saugt den Niederschlag ab. Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man gelbe Nadeln. Ausb. 135 g, Schmp. 155°, Lit.¹⁶⁾: 149–150°.

2.6-Bis-dimethylamino-4-methyl-pyrimidin: In 90 ccm 25-proz. methanol. *Dimethylamin*-Lösung werden allmählich 16.6 g *2.6-Dichlor-4-methyl-pyrimidin* gelöst. Ungeachtet der anfänglich heftigen Reaktion hält man die Lösung 20 Stdn. auf 40°. Man engt i. Vak. zur Trockne ein und laugt den Rückstand mit 80 ccm Äther aus. Nach Trocknen des Ätherextraktes mit Natriumsulfat wird der Äther abgezogen und das zurückbleibende Öl i. Vak. destilliert. Ausb. 7.5 g, Sdp.₁₁ 132°.

$C_9H_{16}N_4$ (180.2) Ber. C 59.97 H 8.95 N 31.09 Gef. C 59.82 H 9.05 N 31.13

Pikrat: Schmp. 184–185°.

$C_9H_{16}N_4 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (409.4) Ber. N 24.00 Gef. N 24.20

4.6-Bis-dimethylamino-2-methyl-pyrimidin: Analog vorst. aus *4.6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin* (_{L1}) und methanol. *Dimethylamin*-Lösung durch 5-stdg. Kochen unter Rückfluß. Derbe Kristalle aus Petroläther. Schmp. 87.5–89°.

$C_9H_{16}N_4$ (180.2) Ber. C 59.97 H 8.95 N 31.09 Gef. C 59.19 H 8.93 N 31.29

4.6-Dimethoxy-2-methyl-pyrimidin: 8 g *4.6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin* werden in eine Lösung von 2.3 g Natrium in 50 ccm absol. *Methanol* eingetragen. Nach 30 Min. Kochen unter Rückfluß destilliert man das Methanol ab. Der Rückstand wird mit kaltem Wasser ausgelaugt, abgesaugt und nach Trocknen i. Vak. bei 20 Torr destilliert.

$C_7H_{10}O_2N_2$ (154.2) Ber. C 54.53 H 6.54 N 18.17 Gef. C 53.19 H 6.14 N 17.47

6-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin: 5.2 g *6-Chlor-4-methyl-pyrimidin*¹⁸⁾ werden in 20 ccm 30-proz. methanol. *Dimethylamin*-Lösung gelöst und danach 2 Stdn. auf 50° erhitzt. Nach Abziehen des Methanols und überschüssigen *Dimethylamins* i. Vak. hinterbleibt ein Rückstand, den man mit Äther auszieht. Nach Abdampfen des Äthers erhält man eine farblose Substanz, die bei 120°/19 Torr destilliert. Ausb. 3.5 g, Schmp. 46–47°.

$C_7H_{11}N_3$ (137.2) Ber. N 30.63 Gef. N 30.71

13) R. BEHREND und L. FRICKE, Liebigs Ann. Chem. **327**, 258 [1903].

14) Y. F. CHI und Y. S. KAO, J. Amer. chem. Soc. **58**, 769 [1936].

15) H. OSTEN, Liebigs Ann. Chem. **343**, 136 [1905].

16) M. V. KHROMOV-BORISOV und I. M. YURIST, C. A. **49**, 1056 [1955].

17) M. P. V. BOARLAND und J. F. W. McOMIE, J. chem. Soc. [London] **1952**, 3726.

18) N. B. CHAPMAN und C. W. REES, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1191.

1.2-Dimethyl-pyrimidon-(6) und *4-Methoxy-2-methyl-pyrimidin*: Beide Verbindungen entstehen gleichzeitig, wenn man 4.5 g *6-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin* mit einer äther. *Diazomethan*-Lösung methyliert. Die Umsetzung und Trennung erfolgt unter denselben Bedingungen, wie sie von J. R. MARSHALL und J. WALKER¹⁰⁾ für die Methylierung von *6-Hydroxy-4-methyl-pyrimidin* beschrieben sind. Das *1.2-Dimethyl-pyrimidon-(6)* wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 1.9 g, Schmp. 63–65°.

$C_6H_8ON_2$ (124.1) Ber. C 58.05 H 6.50 N 22.57 Gef. C 58.25 H 6.42 N 22.60

Das *4-Methoxy-2-methyl-pyrimidin* fiel als Öl an und wurde als *Pikrat* charakterisiert. Schmp. 167–168° (aus Äthanol).

$C_6H_8ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (353.3) Ber. N 19.83 Gef. N 19.88

4-Äthoxalylmethyl-pyrimidin: 0.5 g Kalium werden in einem Gemisch von 2.1 ccm absol. Äthanol und 25 ccm absol. Äther gelöst. Nach Zugabe von 1.7 ccm *Oxalsäure-diäthylester* wird 10 Min. gewartet und dann mit 0.91 ccm *4-Methyl-pyrimidin* versetzt. Die Abscheidung eines hellgelben Niederschlags beginnt nach 5–10 Min. Nach 3-tägigem Stehenlassen bei Zimmertemp. saugt man das Kaliumsalz ab, wäscht mit Äther und zersetzt schließlich durch Eintragen in eine Lösung von 0.7 ccm Eisessig in 15 ccm Wasser. Der Niederschlag wird scharf abgesaugt und aus 45 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (60% d. Th.) vom Schmp. 135–136°. Gelbe Nadeln.

$C_9H_{10}O_3N_2$ (194.2) Ber. C 55.66 H 5.19 N 14.42 Gef. C 55.35 H 5.19 N 14.53

2-Äthoxalylmethyl-pyrimidin: Analog vorst. aus 0.91 ccm *2-Methyl-pyrimidin*¹⁷⁾. Zitronengelbe Nadeln aus einem Gemisch Petroläther/Benzol 2:1. Ausb. 0.75 g (38% d. Th.) vom Schmp. 62–63°.

$C_9H_{10}O_3N_2$ (194.2) Ber. C 55.66 H 5.19 N 14.42 Gef. C 55.66 H 5.19 N 14.56

4-Äthoxalylmethyl-6-methyl-pyrimidin: Analog vorst. aus 1.08 g *4.6-Dimethyl-pyrimidin*¹⁹⁾. Ausb. 0.98 g (48% d. Th.) vom Schmp. 158–159°. Gelbe Blättchen.

$C_{10}H_{12}O_3N_2$ (208.2) Ber. C 57.58 H 5.81 N 13.46 Gef. C 57.91 H 6.12 N 13.57

4-Äthoxalylmethyl-2.6-dimethyl-pyrimidin: Analog vorst. aus 1.42 g *2.4.6-Trimethyl-pyrimidin*. Da das Kondensationsprodukt sehr leicht löslich ist, darf die Zersetzung der Kaliumverbindung nur in einem Gemisch aus 0.6 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser vorgenommen werden. Gelbe Kristalle aus niedrig siedendem Petroläther. Ausb. 0.96 g (43% d. Th.) vom Schmp. 109–110°, Lit.²⁾: 108–109°.

$C_{11}H_{14}O_3N_2$ (222.2) Ber. C 59.45 H 6.35 N 12.60 Gef. C 59.17 H 6.45 N 12.54

4-Äthoxalylmethyl-6-methoxy-pyrimidin: Analog vorst. aus 0.9 g rohem *6-Methoxy-4-methyl-pyrimidin*. Ausb. 0.43 g (27% d. Th.) vom Schmp. 131°. Hellgelbe Nadeln.

$C_{10}H_{12}O_4N_2$ (224.2) Ber. C 53.56 H 5.40 N 12.49 Gef. C 53.37 H 4.97 N 12.42

2-Äthoxalylmethyl-4-methoxy-pyrimidin: Analog vorst. aus 0.62 g rohem *4-Methoxy-2-methyl-pyrimidin*. Ausb. 0.09 g vom Schmp. 133–136°.

$C_{10}H_{12}O_4N_2$ (224.2) Ber. C 53.56 H 5.40 N 12.49 Gef. C 54.27 H 5.85 N 12.45

4-Äthoxalylmethyl-6-dimethylamino-pyrimidin: Analog vorst. aus 1.37 g *6-Dimethylamino-4-methyl-pyrimidin*. Da die Kondensation sehr langsam verläuft, ist die Reaktion erst nach 6 Tagen beendet. Nach dem Zersetzen der Kaliumverbindung wird der Überschuß an Essig-

¹⁹⁾ M. P. V. BOARLAND, J. F. W. McOMIE und R. N. TIMMS, J. chem. Soc. [London] 1952, 4691.

säure mit Ammoniak neutralisiert. Ausb. 0.24 g (10% d. Th.) vom Schmp. 180° (Zers.). Gelbe Kristalle.

$C_{11}H_{15}O_3N_3$ (237.2) Ber. C 55.68 H 6.37 N 17.71 Gef. C 55.42 H 6.31 N 17.47

4-Äthoxalylmethyl-2.6-dimethoxy-pyrimidin: Analog vorst. aus 1.45 g *2.6-Dimethoxy-4-methyl-pyrimidin*. Ausb. 1.4 g (55% d. Th.) vom Schmp. 122°. Farblose Nadeln.

$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (254.2) Ber. C 51.96 H 5.55 N 11.02 Gef. C 51.53 H 5.45 N 10.97

2-Äthoxalylmethyl-4.6-dimethoxy-pyrimidin: Analog vorst. aus 1.54 g *4.6-Dimethoxy-2-methyl-pyrimidin* durch 6-tägige Kondensation. Ausb. 0.23 g (12% d. Th.) vom Schmp. 135–136°. Farblose Nadeln.

$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (254.2) Ber. C 51.96 H 5.55 N 11.02 Gef. C 51.40 H 5.51 N 11.17

4-Äthoxalylmethyl-1-methyl-pyrimidon-(6): Analog vorst. aus 1.24 g *1.4-Dimethyl-pyrimidon-(6)*. Ausb. 1.25 g (56% d. Th.) vom Schmp. 178°. Farblose Nadeln.

$C_{10}H_{12}O_4N_2$ (224.2) Ber. C 53.56 H 5.40 N 12.49 Gef. C 53.35 H 5.74 N 12.98

2-Äthoxalylmethyl-1-methyl-pyrimidon-(6): Analog vorst. aus 1.24 g *1.2-Dimethyl-pyrimidon-(6)*. Aus Butanol farblose Nadeln. Ausb. 1.7 g (76% d. Th.) vom Schmp. 224° (Zers.).

$C_{10}H_{12}O_4N_2$ (224.2) Ber. C 53.56 H 5.40 N 12.49 Gef. C 53.93 H 5.77 N 12.68

4-Äthoxalylmethyl-1.3-dimethyl-uracil: Analog vorst. aus 2.05 g *1.3.4-Trimethyl-uracil*. Aus Äthanol farblose Nadeln. Ausb. 2.51 g (74% d. Th.) vom Schmp. 165°.

$C_{11}H_{14}O_5N_2$ (254.2) Ber. C 51.96 H 5.55 N 11.02 Gef. C 52.01 H 5.71 N 11.09

4-Äthoxalylmethyl-1.3.5-trimethyl-uracil: Analog vorst. aus *1.3.4.5-Tetramethyl-uracil*. Farblose Kristalle. Sehr leicht löslich in Äthanol. Schmp. 130°.

$C_{12}H_{16}O_5N_2$ (268.3) Ber. N 10.44 Gef. N 10.31

4-Äthoxalylmethyl-5-nitro-2.6-diäthoxy-pyrimidin: Analog vorst. aus 2 g *5-Nitro-2.6-dimethoxy-4-methyl-pyrimidin* durch Kondensation mit *Oxalsäure-diäthylester* und Natriumäthylat in Äther. Aus Äthanol hellgelbe Kristalle. Ausb. 2.65 g (81% d. Th.) vom Schmp. 105–107°.

$C_{13}H_{17}O_7N_3$ (327.3) Ber. C 47.71 H 5.23 N 12.84 Gef. C 47.07 H 5.34 N 13.19

4-Methoxalylmethyl-5-nitro-2.6-dimethoxy-pyrimidin: In 20 ccm absol. Methanol werden 0.3 g Natrium und anschließend 2 g *5-Nitro-2.6-dimethoxy-4-methyl-pyrimidin* gelöst. Nach Zugabe von 1.5 g *Oxalsäure-dimethylester* schüttelt man gut um und läßt zunächst 8 Stdn. bei 40° stehen. Nach weiterem 20 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemp. wird die abgeschiedene gelbe Natriumverbindung abgesaugt und durch ein Gemisch aus 1 ccm Eisessig und 50 ccm Wasser zersetzt. Aus Äthanol gelbliche Kristalle. Ausb. 0.38 g (19% d. Th.) vom Schmp. 142–143°.

$C_{10}H_{11}O_7N_3$ (285.2) Ber. C 42.11 H 3.89 N 14.73 Gef. C 42.34 H 4.19 N 14.41

4-Benzoylmethyl-1.3-dimethyl-uracil: 0.8 g Kalium werden in 10 ccm siedendem tert.-Butanol gelöst. Nach Abkühlen auf 30° setzt man 1.54 g fein gepulvertes *1.3.4-Trimethyl-uracil* und 1.25 ccm *Benzoessäure-methylester* zu. Nach 24-stdg. Reaktionszeit wird mit Äther verdünnt und die Kaliumverbindung abgesaugt. Man zersetzt mit verd. Essigsäure und kristallisiert aus einem Gemisch Petroläther/Benzol um. Farblose Nadeln. Ausb. 0.5 g vom Schmp. 149–150°.

$C_{14}H_{14}O_3N_2$ (258.3) Ber. C 65.10 H 5.46 N 10.85 Gef. C 64.99 H 5.66 N 10.89

1.3-Dimethyl-uracil-aldehyd-(4)-oxim

a) 0.5 g Kalium werden in einem Gemisch aus 25 ccm absol. Äther und 2.1 ccm absol. Methanol gelöst. Nach Zugabe von 1.7 ccm *Isoamylnitrit* und 1.54 g *1.3.4-Trimethyl-uracil* läßt man 3 Tage bei Zimmertemp. stehen. Es scheidet sich die orangerote Kaliumverbindung des Oxims ab, die nach Absaugen mit verd. Essigsäure zum freien Oxim zersetzt wird. Das Oxim ist in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich. Aus viel Äthanol erhält man farblose Kristalle. Ausb. 1.15 g, Schmp. ab 241° (Zers.).

$C_7H_9O_3N_3$ (183.2) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 45.76 H 5.04 N 22.80

b) 0.15 g *1.3-Dimethyl-uracil-aldehyd-(4)-diäthylacetal* werden in 5 ccm Wasser, dem 5 Tropfen Salzsäure zugesetzt sind, 5 Min. unter Rückfluß gekocht. Danach gibt man eine neutralisierte Lösung von 0.5 g *Hydroxylamin-hydrochlorid* zu und erhitzt 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Schon in der Hitze beginnt die Abscheidung des Oxims, das aus Äthanol umkristallisiert wird. Ausb. 0.08 g, Schmp. ab 241° (Zers.). Das Produkt zeigt mit dem nach a) dargestellten Oxim keine Schmelzpunktsdepression.

1.3-Dimethyl-uracil-aldehyd-(4)-diäthylacetal: 1 g *Uracil-aldehyd-(4)-diäthylacetal*⁷⁾ wird in 5 ccm 1 n NaOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 1.5 ccm *Dimethylsulfat* bei 40° methyliert. Der p_H -Wert der Lösung wird durch gleichzeitiges Zutropfen von 1 n NaOH auf 9 gehalten. Nach beendeter Reaktion (p_H 8) wird mit Eis gekühlt, wodurch sich ein Niederschlag abscheidet. Man kristallisiert aus wenig Wasser um und trocknet i. Vak.-Exsiccator über P_2O_5 . Ausb. 0.7 g vom Schmp. 82°.

$C_{11}H_{18}O_4N_2$ (242.2) Ber. C 54.53 H 7.49 N 11.56 Gef. C 54.28 H 7.35 N 11.17

5-Nitro-1.3.4-trimethyl-uracil-natrium: 4 g fein gepulvertes *5-Nitro-1.3.4-trimethyl-uracil* werden in 40 ccm absol. Äthanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und dann langsam mit einer Natriumäthylat-Lösung aus 0.5 g *Natrium* und 20 ccm absol. Äthanol versetzt. Nach 4-stdg. Kochen wird heiß abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Das gelbe Natriumsalz wird im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 4 g.

$C_7H_8O_4N_3Na$ (221.2) Ber. C 38.01 H 3.64 N 19.00 Gef. C 38.63 H 4.15 N 18.75

5-Nitro-4-äthoxy-1.3-dimethyl-dihydrouracil-natrium: 3.7 g *5-Nitro-1.3-dimethyl-uracil* werden in eine warme Lösung von 0.5 g *Natrium* in 40 ccm absol. Äthanol eingetragen und dann schnell zum Sieden erhitzt. Nach vorübergehend klarem Lösen scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, der nach 50 Min. Kochen unter Rückfluß abgesaugt wird. Man wäscht mit Äthanol und trocknet anschließend im Vakuumexsiccator. Ausb. 4 g.

$C_8H_{12}O_5N_3Na$ (253.2) Ber. C 37.95 H 4.78 N 16.60 Gef. C 37.84 H 5.47 N 16.90