

HELLMUT BREDERECK, RUDOLF GOMPPER und HEINZ HERLINGER

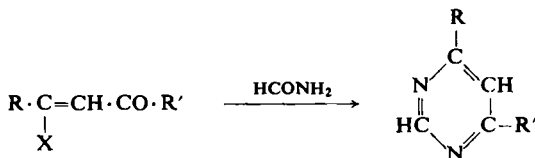
Formamid-Reaktionen, XI¹⁾

Darstellung, Eigenschaften und Umsetzungen des Pyrimidins

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart
(Eingegangen am 20. September 1958)

Pyrimidin erhält man in guter Ausbeute in einer kontinuierlichen Gasphasenreaktion aus β -funktionellen Carbonylverbindungen. Reaktionen an den N-Atomen des Pyrimidins führen zu Additionsverbindungen, quartären Salzen und N-Oxyden. Metallorganische Verbindungen geben mit Pyrimidin 4-substituierte Derivate. Die Bromierung führt in guter Ausbeute zum 5-Brompyrimidin, das zu weiteren Umsetzungen befähigt ist. Es wird ein Überblick über die Chemie des Pyrimidins gegeben.

In der VIII. Mitteilung²⁾ wurde über eine neue Pyrimidinsynthese durch Umsetzung β -funktioneller Carbonylverbindungen (I) mit Formamid berichtet.



I: X = OH, ONa, OR, OCOR, NH₂, NR₂, NRR', Cl

In Erweiterung dieser Synthese konnten wir auch Carbonylverbindungen mit einer Dreifachbindung in α,β -Stellung zu Pyrimidinen umsetzen¹⁾. Diese Reaktion haben wir in der vorliegenden Arbeit zum Konstitutionsbeweis des 4-Thienyl-(2)-pyrimidins herangezogen (s. u.).

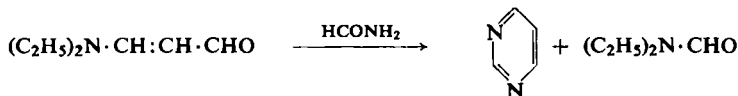
Während wir früher die Darstellung des Pyrimidins aus einem Malondialdehyd-acetal (1-Methoxy-1.3.3-triäthoxy-propan) bzw. einem β -Alkoxy-acrolein-acetal (β -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal) jeweils durch Umsetzung mit Formamid beschrieben haben, bot die Anwendung vinyloger Säureamide vom Typ des β -Dialkylamino-acroleins nunmehr eine weitere Möglichkeit zur Darstellung des Pyrimidins. β -Dialkylamino-acroleine sind durch Addition entsprechender Amine an Propargylverbindungen, z. B. Propargylaldehyd³⁾, zugänglich. Verwendet man derartige

¹⁾ X. Mitteil.: H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. MORLOCK, Chem. Ber. 91, 2830 [1958], vorstehend.

²⁾ H. BREDERECK, R. GOMPPER und G. MORLOCK, Chem. Ber. 90, 942 [1957].

³⁾ F. WILLE, Dtsch. Bundes-Pat. 944 825 [1949]; H. PASEDACH, M. SEEFELDER, H. SPÄNIG und A. WEICKMANN, Dtsch. Bundes-Pat. 948 871 [1954]; C. A. 51, 9175^e [1957].

Aminoacroleine zum Pyrimidinringschluß mittels Formamids, so bildet sich Pyrimidin (Ausb. 65% d. Th.), daneben ein disubstituiertes Säureamid.

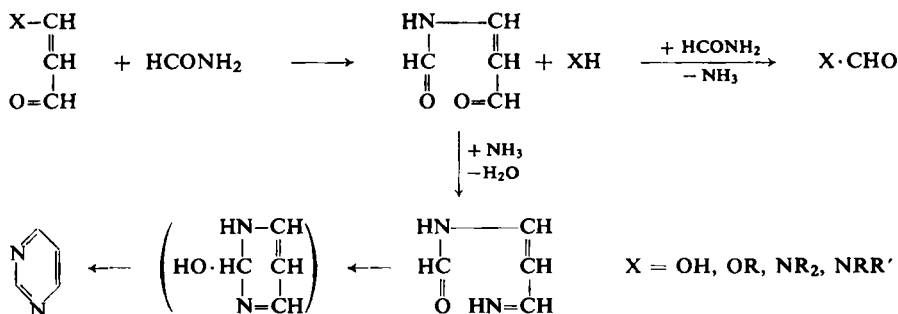


Diese Reaktion bietet nun zusammen mit einer neuen Methode zur Darstellung α -substituierter β -Dialkylamino-acroleine⁴⁾ eine besonders einfache Möglichkeit zur Darstellung 5-substituierter Homologen des Pyrimidins. Wir haben inzwischen zahlreiche 5-substituierte Pyrimidine hergestellt und werden in einer späteren Mitteilung darüber berichten.

Für die Darstellung des Pyrimidins können also Malondialdehyd-acetale, β -Alkoxy-acrolein-acetale, β -Dialkylamino-acroleine und Propargylaldehyd-acetale eingesetzt werden. Alle diese Verbindungen lassen sich unschwer auf die obige Grundformel I zurückführen:

Im Falle der β -Dialkylamino-acroleine ist in der allgemeinen Formel I für R und R' H einzusetzen und für X die Gruppe N(R)₂. Geht man davon aus, daß die Acetale lediglich zum Schutz der Aldehydgruppe bei der hohen Reaktionstemperatur dienen, so ergibt sich ein β -Alkoxy-acrolein aus der allgemeinen Formel I durch Einsetzen von H für R und R' und OR für X, der Malondialdehyd (als Enolform) durch Einsetzen von H für R und R' und OH für X. Die Zurückführung des Propargylaldehyd-acetals¹⁾ auf die Formel I ist u. a. durch die Annahme einer primären Wasseranlagerung zu HOCH:CH·CH(OR)₂ bzw. OCH·CH₂·CH(OR)₂ möglich.

Damit lassen sich (unter Außerachtlassung der Acetalgruppierung) die verschiedenen Synthesen des Pyrimidins durch folgendes Reaktionsschema beschreiben:



Diese Formulierung entspricht dem früher von uns angenommenen allgemeinen Reaktionsschema, das experimentell auf der Isolierung eines α,β -ungesättigten β -Aminoketons (= β -Iminoketon) beruhte. Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel X·CHO konnten wir als Diäthylformamid (X = N(C₂H₅)₂) bzw. N-Methylformanilid (X = N(CH₃)(C₆H₅)) in etwa gleicher Ausbeute wie Pyrimidin isolieren.

Eine erhebliche Vereinfachung der Pyrimidinsynthese erzielten wir durch Ausbau der bisherigen Verfahren zu einem kontinuierlichen Verfahren. Zu diesem Zweck setzten wir Malondialdehyd-acetale— bzw. zur Darstellung 4-substituierter Pyrimidine

⁴⁾ Z. P. ARNOLD und F. SORM, Chem. Listy 51, 1082 [1957]; C. A. 51, 13761c [1957].

β -Ketoaldehyd-acetale— oder *N*-substituierte β -Amino-acroleine in einem mit Aluminiumoxyd oder Aluminiumsilikat (Montmorillonit) gefüllten Reaktionsrohr bei ca. 200° mit Formamid um. Die Ausbeuten betragen ca. 70% der Theorie. Im experimentellen Teil beschreiben wir die Darstellung von Pyrimidin und 4-Methylpyrimidin.

Für die kontinuierliche Pyrimidinsynthese ist eine gute Löslichkeit der Malondialdehyd-acetale (= Tetraalkoxypropane) in Formamid vorteilhaft. Die Löslichkeit in Formamid nimmt in der Reihenfolge Tetraäthoxy-, Triäthoxymethoxy-, Tetramethoxy-propan zu. Während sie im Falle des Tetramethoxypropans ausreicht, setzten wir bei den ersten beiden Verbindungen dem Formamid noch Alkohol als Lösungsvermittler zu.

Die neue kontinuierliche Darstellung des bisher schwierig zugänglichen und wenig untersuchten Pyrimidins gestattete uns, dessen Eigenschaften und Reaktionsfähigkeit eingehend zu untersuchen. In Verbindung mit unseren Reaktionen führen wir die bereits beschriebenen Umsetzungen und Verbindungen mit auf und geben so eine Darstellung der Chemie des Pyrimidins.

SALZE UND ADDITIONSVERBINDUNGEN DES PYRIMIDINS (Tab. 1)

Als Base vom p_K -Wert 1.30⁵⁾ bildet Pyrimidin stabile Salze mit anorganischen und organischen Säuren. Pyrimidin und die alkylsubstituierten Pyrimidine zeichnen sich durch eine hohe thermische Stabilität und relativ große Flüchtigkeit aus, was sich bei der Elementaranalyse ungünstig bemerkbar macht. Die Analyse der 4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidalsalze bietet hingegen keinerlei Schwierigkeiten (s. Versuchsteil).

Mit Quartärisierungsmitteln liefert Pyrimidin eine Reihe von Pyrimidiniumverbindungen in nahezu quantitativer Ausbeute.

Schwerlösliche Additionsverbindungen mit Metallsalzen werden aus wäßrigen Lösungen der Base erhalten.

Tab. 1. Schmelzpunkte von Salzen des Pyrimidins

Hydrochlorid	162°	Pikrat ²⁾	150°
Sulfat	95°	Oxalat ⁶⁾	160°
Nitrat	135°	4,4'-Dichlor-dibenzol-sulfimidalsalz	150°
Perchlorat	192°		
<i>N</i> -Methyl-pyrimidinium-jodid ⁷⁾	137°	<i>N</i> -Methyl-pyrimidinium- <i>p</i> -toluolsulfonat	158°
<i>N</i> -Phenacyl-pyrimidinium-bromid	173°	<i>N</i> -Methyl-pyrimidinium-methylsulfat	99°
Pyrimidin · AuCl ₃ ⁸⁾	226°	Pyrimidin · ZnCl ₂	} nicht schmelzend bis 350°
Pyrimidin · HgCl ₂ ⁸⁾	258°	Pyrimidin · CoCl ₂	
Pyrimidin · Cu(SCN) ₂ ⁶⁾		Pyrimidin · CdCl ₂	

Wie das Pyridin⁹⁾ bilden auch die Diazine (außer Pyrimidin auch Pyrazin und Pyridazin) Jodchlorid-Addukte. Beim Zusammengeben des Diazins und des Jod-

⁵⁾ A. ALBERT, R. GOLDACRE und J. PHILIPP, J. chem. Soc. [London] 1948, 2240.

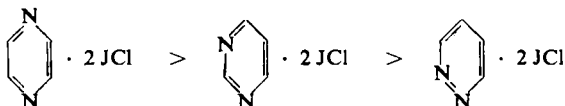
⁶⁾ B. LYTHGOE und L. S. RAYNER, J. chem. Soc. [London] 1951, 2323.

⁷⁾ N. WHITTAKER, J. chem. Soc. [London] 1953, 1646.

⁸⁾ S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1533 [1899]; 33, 3666 [1900].

⁹⁾ A. J. POPOV und R. H. RYGG, J. Amer. chem. Soc. 79, 4622 [1957].

chlorids in Methylenchloridlösung entstehen gelbe kristalline Niederschläge der Zusammensetzung Diazin · 2 JCl. Qualitativ läßt sich dabei folgende Stabilitätsreihe erkennen:



Das Pyridin-Jodchlorid-Addukt ist als „charge-transfer“-Komplex aufzufassen, dessen Stabilität aus der Mesomerie zwischen den Grenzstrukturen $\text{Py} \dots \text{JCl}$, $\text{Py}^{\oplus} \cdot (\text{JCl})^{\ominus}$ und $(\text{PyJ})^{\oplus} \dots \text{Cl}^{\ominus}$ resultiert (50-proz. Anteil von $\text{Py}^{\oplus} \cdot (\text{JCl})^{\ominus}$)¹⁰). Das Auftreten zweier positiver Ladungen in den Diazinringen der Diazin-di-jodchlorid-Addukte dürfte aus energetischen Gründen wenig wahrscheinlich sein. Vergleicht man die IR-Spektren des Pyrimidins und Pyrazins mit denen ihrer Jodchlorid-Addukte, so stellt man eine weitgehende Übereinstimmung fest. Wertet man diese Tatsache als Kriterium gleicher Symmetrie von Base und Komplex, so könnte man auf eine symmetrische Verteilung des Jodchlorids im Sinne der Struktur A unter Erhalt einer C_{2v} -ähnlichen Symmetrie schließen. Die einseitige Belastung des Pyrimidinrings mit einer positiven Ladung wie im Pyrimidin-hydrochlorid oder Pyrimidin-*N*-oxyd äußert sich in zwei scharfen Banden bei 1617 und 1627 bzw. 1610 und 1632 cm^{-1} . Demgegenüber zeigt das Pyrimidin-di-jodchlorid-Addukt nur eine wenig ausgeprägte Absorption bei 1638 cm^{-1} . Diese Tatsache spricht gegen das ausschließliche Vorliegen einer Struktur B.



DIE PYRIMIDIN-*N*-OXYDE

Pyrimidin liefert bei der Oxydation mit Essigsäure/Perhydrol ein *N*-Oxyd in 20-proz. Ausbeute, 4-Methyl-pyrimidin ein *N*-Oxyd in einer Ausbeute von 27% d. Th. Substituiert man die 4- und 6-Stellung des Pyrimidins (4.6-Dimethyl-pyrimidin, 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin), so läßt sich die Ausbeute an *N*-Oxyd auf 75% d. Th. erhöhen. Als störende Nebenreaktion bei der Darstellung des Pyrimidin-*N*-oxyds erkannten wir durch den Nachweis von Ammoniumacetat die oxydativ hydrolytische Spaltung des Pyrimidinrings. *N*-Oxyde einiger anderer substituierter Pyrimidine waren schon früher dargestellt worden¹¹).

Substituierte Pyrimidine können hinsichtlich der Stellung der *N*-Oxydgruppe zum Substituenten theoretisch Isomere vom Typ A und B bilden. Eine solche Möglichkeit ist von den früheren Autoren nicht diskutiert worden. Beim 4-Methyl-pyrimidin-*N*-oxyd konnten wir bisher nicht zwischen den Strukturen A und B entscheiden. Sterische Gründe schließen z. B. ein 4-Methyl-pyrimidin-3-oxyd nicht aus, denn gerade

¹⁰) W. B. PERSON, R. E. HUMPHREY, W. A. DESKIN und A. J. POPOV, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2049 [1958].

¹¹) E. OCHIAI und H. YAMANAKA, Pharmac. Bull. Japan **3**, 175 [1955]; R. H. WILEY und S. C. SLAYMAKER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2233 [1957].

bei den 4.6-disubstituierten Pyrimidinen verläuft die *N*-Oxydbildung besonders gut. In jedem Falle waren die von uns synthetisierten Pyrimidin-*N*-oxyde papierchromatographisch einheitlich.



REAKTION DES PYRIMIDIN-*N*-OXYDS MIT ACETANHYDRID

Pyridin-*N*-oxyde können mit Hilfe von Säureanhydriden zu Pyridon-Derivaten umgelagert werden¹²⁾. Die Struktur der als Zwischenprodukte entstehenden Acetylderivate wurde als *O*-Acetylverbindung angenommen, ohne jedoch als solche eindeutig bewiesen zu sein.

Pyrimidin-*N*-oxyd gibt mit Acetanhydrid eine Acetylverbindung (II), die bei der Hydrolyse leicht in das bekannte Pyrimidon-(4) übergeht. Setzt man andererseits Pyrimidon-(4) mit Acetanhydrid um, so erhält man ein auf Grund der IR- und UV-Spektren von II verschiedenes Acetylderivat (III). H. L. WHEELER¹³⁾ hatte bereits 1906 Pyrimidon-(4) mit Acetanhydrid umgesetzt und unter den von ihm eingehaltenen Bedingungen vermutlich *N*-Acetyl-formamidinacrylsäure erhalten. Bei der von uns unter milderen Reaktionsbedingungen erhaltenen Acetylverbindung III mit der Summenformel $C_6H_6N_2O_2$ handelt es sich wohl um ein 1- oder 3-Acetyl-pyrimidon-(4). Das aus Pyrimidin-*N*-oxyd erhaltene Acetat sehen wir zunächst als 4-Acetoxy-pyrimidin (II) an, ohne eines der beiden *N*-Acetyl-pyrimidone mit Sicherheit ausschließen zu können.



SUBSTITUTIONSREAKTIONEN DES PYRIMIDINS

Bei Beginn unserer Untersuchungen lagen folgende Befunde über Umsetzungen mit unsubstituiertem Pyrimidin vor:

Die Hydrierung der Halogenpyrimidine im sauren Medium führt über das freie Pyrimidin zum 1.4.5.6-Tetrahydro-pyrimidin-hydrochlorid¹⁴⁾. In einer nach einem Radikalmechanismus ablaufenden Reaktion war aus Pyrimidin und *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid das 2- bzw. 4-*p*-Nitrophenyl-pyrimidin in einer Ausbeute von 10 bzw. 14% d. Th.⁶⁾ erhalten worden. Nitrierungsversuche hatten auch unter energiereichen Bedingungen nicht das erwartete 5-Nitro-pyrimidin ergeben.

Führt schon der Ersatz einer CH-Gruppe im Benzolring durch ein elektronegativeres Element wie Stickstoff zu einer stark verminderten Reaktionsfähigkeit bei elektrophilen Substitutionen, so ist dieser Effekt bei den Diazinen noch stärker ausgeprägt. Eine Zusammenstellung der nach MO-Methoden berechneten relativen Elektronen-

¹²⁾ M. KATADA, J. pharmac. Soc. Japan **67**, 51 [1947]; V. BOEKELHEIDE und W. J. LINN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 [1954].

¹³⁾ J. biol. Chemistry **3**, 285 [1907].

¹⁴⁾ V. H. SMITH und B. E. CHRISTENSEN, J. org. Chemistry **20**, 829 [1955].

dichten zeigt, daß jedes C-Atom im Pyrimidinring einen Elektronenüberschuß und damit eine verminderte Reaktionsfähigkeit gegenüber elektrophilen Reaktionspartnern aufweist.

Tab. 2. Elektronendichten des Pyrimidins

Stellung	CHALVET ¹⁵⁾	DAVIES ¹⁶⁾	MCWEENY ¹⁷⁾
1 und 3 (N)	1.196	1.190	1.112
2 (C)	0.872	0.877	0.899
4 und 6 (C)	0.881	0.883	0.926
5 (C)	0.974	0.975	1.026

Wenn auch die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Stellen eines Moleküls nicht unbedingt parallel zu ihrer Elektronendichte verläuft, so war doch eine nucleophile Substitution am Pyrimidin bzw. an seinen Derivaten bevorzugt in 2- und 4-Stellung zu erwarten. Berücksichtigt man, daß im unsubstituierten Pyrimidin die 4-Stellung infolge der Gleichheit mit der Stellung 6 formal zweimal auftritt und so um den statistischen Faktor 2 begünstigt ist, so war eine bevorzugte Substitution in Stellung 4 zu erwarten.

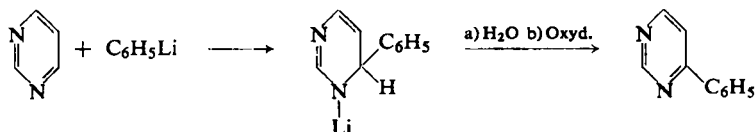
a) Die nucleophile Substitution des Pyrimidins

Während über nucleophile Reaktionen an Pyrazin¹⁸⁾ und Pyridazin¹⁹⁾ bereits berichtet wurde, sind solche am unsubstituierten Pyrimidin bisher nicht bekannt.

Mit 4-Methyl-pyrimidin sind folgende Umsetzungen durchgeführt worden: Unter den Bedingungen der Tschitschibabin-Reaktion entsteht in geringer Ausbeute 2-Amino- bzw. 2.6-Diamino-4-methyl-pyrimidin²⁰⁾, wobei auch Dimerisierung zu 4,4'-Dimethyl-bipyrimidin beobachtet wurde²¹⁾. Durch Addition von Phenyllithium an die Azomethin-gruppierung des 4-Methyl-pyrimidins konnte 4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin dargestellt werden²²⁾. Als Nebenprodukt entstand in geringer Menge das 2-Phenyl-Derivat.

Die nucleophilen Substitutionen am substituierten Pyrimidin verliefen entsprechend unseren obigen Überlegungen.

Phenyllithium wird an Pyrimidin schon in der Kälte addiert und liefert nach der Hydrolyse des Lithiumsalzes und anschließender Oxydation des 4-Phenyl-dihydropyrimidins mittels Kaliumpermanganats in 55-proz. Ausbeute das 4-Phenyl-pyrimidin. Das IR-Spektrum dieser Verbindung ist identisch mit dem eines aus Natrium-benzoyl-acetaldehyd und Formamid dargestellten Präparats²⁾.



15) O. CHALVET und C. SANDORFY, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **228**, 566 [1949].

16) D. W. DAVIES, Trans. Faraday Soc. **51**, 449 [1955].

17) R. MCWEENY und T. E. PEACOCK, Proc. Roy. Soc. [London], Ser. A **70**, 41 [1957].

18) B. KLEIN und P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2949 [1951]; M. L. CROSSLEY und J. P. ENGLISH, Amer. Pat. 2394963 [1946]; C. A. **40**, 3143 [1946].

19) R. L. LETSINGER und R. LASCO, J. org. Chemistry **21**, 812 [1956].

20) E. OCHIAI und J. KARRII, J. pharmac. Soc. Japan **59**, 18 [1939]; C. A. **33**, 3791 [1939].

21) K. YANAI, J. pharmac. Soc. Japan **62**, 315 [1942]; C. A. **45**, 5150 [1951].

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

Während Pyridin mit Grignard-Verbindungen erst bei erhöhter Temperatur reagiert²³⁾, addiert Pyrimidin Phenylmagnesiumbromid bereits bei Raumtemperatur. Diese Tatsache zeigt, daß durch das zweite Stickstoffatom im Pyrimidin die C=N-Doppelbindung beim Angriff eines nucleophilen Partners leichter polarisiert wird als im Pyridin. Dies bedeutet erhöhte Reaktionsfähigkeit des Pyrimidins gegenüber metallorganischen Verbindungen; auf dieser Basis konnten wir eine Reihe 4-substituierter Pyrimidine darstellen (Tab. 3). Die Auswahl der Verbindungen erfolgte u. a. im Hinblick auf das Studium der gegenseitigen elektronischen Beeinflussung heterocyclischer Ringe. Eine ausführliche Diskussion der Ergebnisse folgt in einer weiteren Mitteilung.

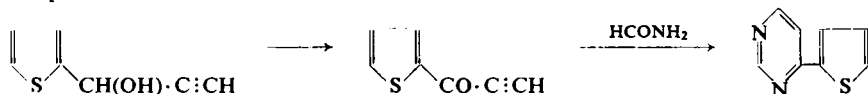
Tab. 3. Umsetzungen von Pyrimidin mit lithiumorganischen Verbindungen zu 4-substituierten Pyrimidinen

in 4-Stellung eingetretener Substituent	Ausb. (% d. Th.)	in 4-Stellung eingetretener Substituent	Ausb. (% d. Th.)
Phenyl-*)	51 (64)	Thiazolyl-(2)-	30
<i>p</i> -Tolyl-	51	Mesityl-	25
<i>p</i> -Methoxy-phenyl-	45	2.6-Dimethoxy-phenyl-	18.5
Thienyl-(2)-	46	Pyridyl-(3)-	—
Furyl-(2)-	53	Benzthiazolyl-(2)-	27

*) Bei Verwendung von Phenylmagnesiumbromid Ausb. 32%

Abgesehen von der Identifizierung des 4-Phenyl-pyrimidins konnten wir einen weiteren Beweis für die Verknüpfung der metallorganischen Verbindungen mit der Stellung 4 des Pyrimidins durch eine eindeutige Synthese des 4-Thienyl-(2)-pyrimidins erbringen:

Dazu setzten wir Thiophen-aldehyd-(2) mit Natriumacetylid in flüssigem Ammoniak zum Thienyl-(2)-äthynyl-carbinol um, das mit Chromsäure in schwefelsaurer Lösung zum Thienyl-(2)-äthynyl-ke-ton oxydiert wurde. Unter Anwendung der vorstehend¹⁾ beschriebenen Pyrimidinsynthese aus Acetylenketonen und Formamid erhielten wir daraus mit Formamid 4-Thienyl-(2)-pyrimidin, das sich mit dem aus Pyrimidin und Thiophenlithium erhaltenen Produkt als identisch erwies.



b) Die elektrophile Substitution des Pyrimidins und Reaktionen des 5-Brom-pyrimidins

Unsere Versuche, Pyrimidin zu nitrieren, verliefen selbst bei Anwendung starker Nitriermittel wie z. B. Trifluoressigsäure-anhydrid/rauchende Salpetersäure bisher negativ. Jedoch gelang es uns, Pyrimidin-hydrochlorid in 66-proz. Ausbeute in das 5-Brom-pyrimidin überzuführen. Diese Verbindung war bisher nur durch eine über 5 Stufen verlaufende Synthese zugänglich gewesen²⁴⁾. Zur Charakterisierung stellten wir das Hydrochlorid, das Hydrobromid und das 4.4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz her. Überraschend war die relativ große Reaktionsfähigkeit des 5-Brom-pyrimidins, wenn

²³⁾ F. W. BERGSTROM und S. H. McALLISTER, J. Amer. chem. Soc. **52**, 2845 [1930].

²⁴⁾ J. F. W. McOMIE und J. M. WHITE, J. chem. Soc. [London] **1953**, 129.

man sie mit der anderer durch Heterogruppen substituierter 5-Halogen-pyrimidine²⁵⁾ vergleicht.

Schon mehrstündiges Kochen mit Natriummethylat in Methanol, besser jedoch die Umsetzung im Bombenrohr, führte in 70-proz. Ausbeute zum 5-Methoxy-pyrimidin. Diese Verbindung war 1956 erstmals von englischen Autoren durch eine Totalsynthese hergestellt und in einer kurzen Mitteilung beschrieben worden²⁶⁾. Die Verbindung charakterisierten wir durch das Hydrochlorid, das Pikrat und das 4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimid-salz. Setzt man das noch nucleophilere Natriumäthylmercaptid in Äthanol mit 5-Brom-pyrimidin um, so erhält man das bisher unbekannte 5-Äthylmercapto-pyrimidin.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines

Alle Schmp. sind unkorrigiert. Die R_f -Werte wurden nach der absteigenden Methode bestimmt. Lösungsmittel: B/E = Butanol/5*n* Essigsäure 2:1, P/A = Propylalkohol/1-proz. Ammoniaklösung 2:1.

Kontinuierliche Darstellung der Pyrimidine

Apparatur und Arbeitsweise: Für die Reaktion verwenden wir ein 4 cm weites V2A-Stahlrohr, das zur Konstanthaltung der Reaktionstemperatur von einem Ölbad großer Wärmekapazität umgeben ist. Die Temperatur wird am Katalysator durch Thermoelemente, im Heizbad durch Kontaktthermometer kontrolliert. Das Reaktionsrohr enthält eine 10 cm hohe Schicht von Glasringen, darüber eine 54 cm hohe Katalysatorschicht (Korngröße 3–6 mm) und als Abschluß eine weitere Schicht von Glasringen. In einer Vorlage mit anschließendem Kühlsystem von 2 cm lichter Weite wird das gasförmig aus dem Reaktionsrohr austretende Reaktionsprodukt kondensiert.

Als Katalysator wird Aluminiumoxyd (Fa. Giuliani, Ludwigshafen) oder Aluminiumsilikat, z. B. Montmorillonit²⁷⁾, verwendet. Ist die Carbonylverbindung in Formamid löslich, so gibt man die Lösung tropfenweise aus einem Tropftrichter zu (evtl. Zusatz von Alkohol als Lösungsvermittler). Dabei wird die Reaktionsmischung mittels Stickstoffs mit solcher Geschwindigkeit über den Kontakt geleitet, daß für die Reaktion eine Zeit von 3–6 Min. zur Verfügung steht. Ist die Carbonylverbindung in Formamid unlöslich, so werden beide getrennt zugegeben, so daß Mischung erst in der Dampfphase erfolgt.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsprodukt mit der gleichen Menge 10-proz. Kalilauge versetzt, 10 Stdn. mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und an einer 60 cm langen Vigreux-Kolonnen fraktioniert. (s. Tab. 4 und 5).

Diskontinuierliche Darstellung des Pyrimidins

a) 161 g β -[*N*-Methylanilino]-acrolein (74-proz.) und 100 ccm *Formamid* gibt man innerhalb von 6 Stdn. tropfenweise zu 300 ccm schwach siedendem *Formamid*. Eine weitere Stde. wird auf 210° erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Sdp.₇₅₀ 122–125°, Ausb. 31 g (53 % d. Th.,

²⁵⁾ D. J. BROWN, J. Soc. chem. Ind. 69, 353 [1950]; J. CHESTERFIELD, J. F. W. McOMIE und E. R. SAYER, J. chem. Soc. [London] 1955, 3478.

²⁶⁾ J. F. W. McOMIE und J. CHESTERFIELD, Chem. and Ind. 1955, 183.

²⁷⁾ Die Katalysatoren K 10 und KSF vom Montmorillonit-Typ wurden uns in dankenswerter Weise von der Fa. SÜDCHEMIE AG., München, zur Verfügung gestellt.

bezogen auf das 74-proz. Ausgangsprodukt). Nebenprodukt Sdp.₁₀ 117–118° (*N*-Methylformanilid), Ausb. 80 g (90 % d. Th.).

Tab. 4. Darstellung von Pyrimidin (Katalysator KSF²⁷⁾)

Carbonylverbindung in g	Formamid (ccm)	<i>T</i>	<i>t</i> (Stdn.)	Ausb. %
100 Triäthoxy-methoxy-propan ^{*)}	250	208°	7	72
300 Tetraäthoxy-propan ^{**)28)}	700	200°	6	41
100 Tetraäthoxy-propan ^{*)}	300	210°	3	63
164 Tetramethoxy-propan	350	210°	7	59
161 β-Methylanilino-acrolein (74-proz.)	300	210°	2	47

T = Kontakttemperatur, *t* = Zutropfzeit.

^{*)} Zwecks Lösung in Formamid 100 ccm Alkohol zugegeben. ^{**)28)} Zwecks Lösung in Formamid 450 ccm Alkohol zugegeben. ^{*)} Die Reaktionspartner wurden getrennt zugegeben.

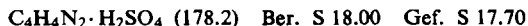
Tab. 5. Darstellung von 4-Methyl-pyrimidin

β-Ketobutyraldehyd-dimethylacetal ²⁹⁾ (g)	Formamid (ccm)	Katalysator	<i>T</i>	<i>t</i> (Stdn.)	Ausb. %
99	200	Al ₂ O ₃	240°	3	58
99	250	Al ₂ O ₃	200°	9	66
99	250	Al ₂ O ₃	200°	3	62
99	250	K 10 ²⁷⁾	210°	4	67
198	500	K 10	210°	4	67

b) 100 g β-Diäthylamino-acrolein und 100 ccm Formamid läßt man innerhalb von 4 Stdn. in 250 ccm Formamid eintropfen, welches im Ölbad auf 185° gehalten wird. Nach weiterem 4stdg. Erhitzen wird wie oben aufgearbeitet. Sdp.₇₅₀ 122–124°, Ausb. 40 g (63.5 % d. Th.). Nebenprodukt Sdp.₇₅₀ 176–178° (Diäthylformamid), Ausb. ca. 60 % d. Th.

Salze des Pyrimidins

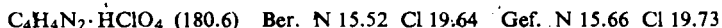
Sulfat: Gleiche Raumteile Pyrimidin und konz. Schwefelsäure werden unter Kühlung zusammengegeben. Die Flüssigkeit erstarrt zu einer weißen Kristallmasse, die in Alkohol suspendiert, abgesaugt und mit absol. Alkohol gewaschen wird. Schmp. 95°.



Das Nitrat wird ebenso mit konz. Salpetersäure dargestellt. Schmp. 135°.



Perchlorat: Eine Lösung von Pyrimidin in Essigsäure wird mit 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Der sofort entstehende weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit absol. Alkohol gewaschen. Schmp. 192°.



²⁸⁾ Dargestellt durch Addition von Orthoameisensäure-äthylester an Vinyläther nach F. G. YOUNG, Amer. Pat. 2556312 [1951] (C. A. 46, 1031^h [1952]), Beisp. 3; vgl. Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 118 (Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1954). Als Katalysator verwendeten wir Montmorillonit KSF.

²⁹⁾ Diese Verbindung wurde uns freundlicherweise von den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS zur Verfügung gestellt.

Tab. 6. 4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalze einfacher Pyrimidine

Fällung mit 4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimid in Alkohol/Äther; umkristallisiert aus absol. Alkohol

R ⁴	R ⁶	Summenformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Analyse		
					C	H	N
H	H	C ₄ H ₄ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	446.3	150°	Ber. 43.05 Gef. 43.38	2.94 3.07	9.42 9.47
CH ₃	H	C ₅ H ₆ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	460.4	133°	Ber. 44.35 Gef. 44.42	3.27 3.44	9.13 9.23
C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₈ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	474.4	135°	Ber. 45.57 Gef. 45.73	3.61 3.67	8.86 8.80
C ₄ H ₉	H	C ₈ H ₁₂ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	502.4	155°	Ber. 47.81 Gef. 47.50	4.23 4.30	8.36 8.48
<i>iso</i> -C ₄ H ₉	H	C ₈ H ₁₂ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	502.4	142°	Ber. 47.81 Gef. 47.89	4.23 4.22	8.36 8.45
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₈ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	474.4	192°	Ber. 45.57 Gef. 45.28	3.61 3.71	8.86 8.69
H	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₈ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	522.4	188°	Ber. 50.57 Gef. 50.34	3.28 3.24	8.04 7.91
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	537.5	201°	Ber. 51.40 Gef. 51.24	3.56 3.72	7.82 7.78
C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	550.5	154°	Ber. 52.36 Gef. 52.51	3.85 4.05	7.63 7.61
C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	564.5	95°	Ber. 53.19 Gef. 53.04	4.11 4.04	7.44 7.69
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₂ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	598.5	144°	Ber. 56.18 Gef. 56.29	3.54 3.46	7.01 6.94
CH ₃	C ₄ H ₉	C ₉ H ₁₄ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	516.5	134°	Ber. 48.83 Gef. 48.85	4.49 4.63	8.14 8.23
C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	C ₁₀ H ₁₆ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	530.5	118°	Ber. 49.81 Gef. 49.93	4.75 4.68	7.92 8.10
C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	C ₁₁ H ₁₈ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	544.5	89°	Ber. 50.73 Gef. 50.94	5.00 5.07	7.72 7.60
4,5-Tetramethylen		C ₈ H ₁₀ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	500.4	212°	Ber. 48.00 Gef. 48.10	3.83 3.78	8.40 8.58
2-Amino-pyrimidin		C ₄ H ₅ N ₃ · C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₄ S ₂	461.4	184°	Ber. 41.65 Gef. 41.65	3.06 3.15	12.15 12.09

Quartäre Salze des Pyrimidins

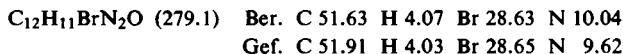
N-Methyl-pyrimidinium-methylsulfat: Zu einer Lösung von 16 g *Pyrimidin* in 50 ccm *Aceton* läßt man unter Rühren 30 g *Dimethylsulfat* zutropfen. Es scheidet sich eine weiße Kristallmasse ab. Es wird mit weiteren 30 ccm *Aceton* versetzt, 15 Min. gekocht und unter Rühren abgekühlt; umkristallisiert aus *Methanol*/*Aceton* (1:10), Ausb. 37 g (90% d. Th.), Schmp. 99°.

C₆H₁₀N₂O₄S (206.2) Ber. C 34.94 H 4.89 N 13.59 S 15.55

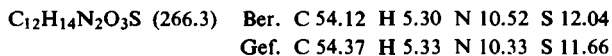
Gef. C 34.37 H 4.92 N 13.43 S 15.55, 15.75

N-Phenacyl-pyrimidiniumbromid: 5.5 g *Bromacetophenon* und 2.2 g *Pyrimidin* werden kurze Zeit auf 50° erwärmt. Es entsteht eine zähe gelbe Lösung, die sofort mit wenig absol. *Alkohol*

versetzt wird. Im Eisschrank scheidet sich nahezu quantitativ die quartäre Verbindung ab. Umkristallisiert aus wenig absol. Alkohol, Schmp. 173°.



N-Methyl-pyrimidinium-p-toluolsulfonat: 4 g *Pyrimidin* und 15 g *p-Toluolsulfonsäure-methylester* werden vermischt. Unter starker Erwärmung tritt Kristallisation ein. Ausbeute nahezu quantitativ. Kristalle (aus Methanol/Aceton, 1:10), Schmp. 158°.

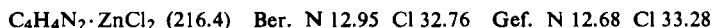


N-Äthyl-pyrimidiniumbromid: Löst man 2 g *Pyrimidin* in 15 ccm *Äthylbromid*, so scheidet sich im Laufe von 2 Wochen die quartäre Verbindung ab (beim Erwärmen entsteht nur ein öliges Produkt). Die Kristalle werden abgesaugt, mit *Äthylbromid*, dann mit *Äther* gewaschen; Schmp. ca. 160°. UV-Spektrum in Methanol: λ_{max} 285 m μ , log ϵ 3.84.

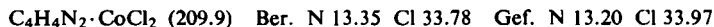


Additionsverbindungen des Pyrimidins

Pyrimidin·ZnCl₂: Bei Zugabe einer konz. *ZnCl₂*-Lösung zu einer wäßrigen *Pyrimidin*-Lösung fällt ein weißer Niederschlag, der aus *Äthanol* umkristallisiert wird. Schmilzt nicht bis 350°.



Pyrimidin·CoCl₂ fällt nach Zusatz von konz. wäßriger *CoCl₂*-Lösung zu wäßr. *Pyrimidin*-Lösung; blaue Kristalle, die bei 350° noch nicht geschmolzen sind.

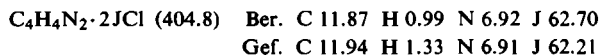


Pyrimidin·CdCl₂: Mit *CdCl₂*-Lösung fällt aus wäßr. *Pyrimidin*-Lösung ein sehr schwer löslicher weißer Niederschlag, der bis 350° nicht schmilzt.

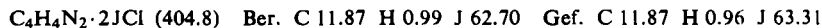


Jodchlorid-Additionsverbindungen

Pyrimidin·2JCl: Durch Zugabe einer Lösung von *Jodchlorid* in *Methylenchlorid* zu einer 3-proz. Lösung von *Pyrimidin* in *Methylenchlorid* erhält man einen gelben Niederschlag. Umkristallisiert aus *Methylenchlorid* (gelbe Nadeln), Schmp. 165°.



Pyrazin·2JCl: Darstellung wie vorstehend, Schmp. 177°.



Pyridazin·2JCl: Darstellung wie beim *Pyrimidin* angegeben, jedoch wird die *Jodchlorid*-Lösung unter Eiskühlung zugegeben. Die gelben Kristalle zersetzen sich bei Raumtemperatur sehr rasch.



Pyrimidin-N-oxyde

Pyrimidin-N-oxyd: a) Zu einer Lösung von 20 g *Pyrimidin* in 150 ccm Eisessig läßt man bei 65° 36 ccm 30-proz. *Perhydrol* zutropfen, hält 9 Stdn. bei dieser Temperatur, engt darauf zunächst an der Wasserstrahlpumpe ein und destilliert dann an der Ölpumpe. Sdp._{0.01} ca.

60° (Ammoniumacetat); Sdp._{0.01} 90–105°, farblose Kristalle. Umkristallisiert aus Alkohol/Äther, Ausb. 4.5 g (18 % d. Th.), Schmp. 91–92°. $R_F(B/E)$ 0.42; $R_F(P/A)$ 0.61.

$C_4H_4N_2O$ (96.1) Ber. C 49.99 H 4.20 N 29.16 Gef. C 50.00 H 4.33 N 28.81

Pyrimidin-*N*-oxyd liefert mit $HgCl_2$ im Gegensatz zum Pyrimidin ein Addukt mit 2 Moll. $HgCl_2$, Schmp. 165–168°.

$C_4H_4N_2O \cdot 2HgCl_2$ (639.1) Ber. N 4.38 Gef. N 4.44

b) Die Lösung von 20 g *Pyrimidin* in 250 ccm Eisessig wird bei 62–64° tropfenweise mit 28 ccm 30-proz. *Perhydrol* versetzt. Nach 4 Stdn. werden weitere 14 ccm *Perhydrol* zugegeben und 6 Stdn. erwärmt. Am folgenden Tag wird die Essigsäure i. Vak. bei maximal 45° Badtemperatur abdestilliert. Der Rückstand wird mit 200 ccm Chloroform überschichtet und mit 30 ccm konz. K_2CO_3 -Lösung versetzt. Von der wäbr. Phase wird abgetrennt, mit K_2CO_3 getrocknet, das Chloroform abdestilliert, zuletzt i. Vak., und der Rückstand aus Alkohol/Äther umkristallisiert. Ausb. 5.0 g (20.8 % d. Th.).

4-Methyl-pyrimidin-N-oxyd: Zu 45 g *4-Methyl-pyrimidin* in 300 ccm Essigsäure gibt man bei 63° in 3 Stdn. tropfenweise 90 ccm 30-proz. *Perhydrol* und erwärmt weitere 22 Stdn. I. Vak. wird auf 100 ccm eingeeengt, 50 ccm Wasser zugesetzt und erneut i. Vak. abdestilliert (Badtemperatur maximal 70°). Der Rückstand wird mit festem Natriumcarbonat versetzt, mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösung mit K_2CO_3 getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der zurückbleibende Sirup an der Ölpumpe destilliert. Sdp._{0.01} 84–87°, farbloser, kristallisierender Sirup. Kristalle (aus Äther). Ausb. 14.5 g (27.5 % d. Th.), Schmp. 81°. $R_F(B/E)$ 0.55; $R_F(P/A)$ 0.66.

$C_5H_6N_2O$ (110.1) Ber. C 54.54 H 5.49 N 25.44 Gef. C 54.31 H 5.40 N 25.81

Pikrat aus benzolischer Pikrinsäurelösung, Schmp. 135–136° (Lit.³⁰⁾: 133–135°.

Hydrochlorid aus Äther/HCl gefällt, umkristallisiert aus absol. Alkohol. Schmp. 138°.

$C_5H_6N_2O \cdot HCl$ (146.6) Ber. C 40.97 H 4.81 N 19.11 Cl 24.19

Gef. C 40.66 H 4.84 N 19.12 Cl 24.72

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol. Schmp. 130°.

$C_5H_6N_2O \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (476.4) Ber. C 42.86 H 3.17 N 8.86 Cl 14.89

Gef. C 42.71 H 3.16 N 8.88 Cl 15.07

4,6-Dimethyl-pyrimidin-N-oxyd: Zu einer Lösung von 10 g *4,6-Dimethyl-pyrimidin* in 70 ccm Essigsäure läßt man bei 65° 20 ccm 30-proz. H_2O_2 zutropfen, hält 10 Stdn. bei dieser Temperatur und arbeitet auf wie vorstehend. Sdp._{0.05} 85–90°, farbloser Sirup, der sofort kristallisiert. Kristalle (aus Diisopropyläther). Ausb. 8.5 g (75 % d. Th.), Schmp. 112°. $R_F(B/E)$ 0.65; $R_F(P/A)$ 0.71.

$C_6H_8N_2O$ (124.1) Ber. C 58.05 H 6.50 N 22.57 Gef. C 58.05 H 6.49 N 22.34

4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin-N-oxyd: Die Lösung von 14.7 g *4-Methyl-6-phenyl-pyrimidin* in 100 ccm Essigsäure wird innerhalb von 5 Stdn. bei 57° mit 27 ccm 30-proz. *Perhydrol* versetzt, weitere 40 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten und wie oben aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Chloroforms, zuletzt i. Vak., tritt Kristallisation ein. Umkristallisiert aus Isopropylalkohol/Diisopropyläther, Ausb. 12 g (74 % d. Th.), Schmp. 138°. $R_F(B/E)$ 0.78; $R_F(P/A)$ 0.83.

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 71.36 H 5.21 N 15.21

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 141°.

$C_{11}H_{10}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (415.3) Ber. C 49.16 H 3.16 N 16.86

Gef. C 49.20 H 3.34 N 17.16

³⁰⁾ E. OCHIAI und H. YAMANAKA, *Pharmac. Bull. Japan* 3, 175 [1955].

Pyrimidin-N-oxyd und Acetanhydrid

4-Acetoxy-pyrimidin: 2.9 g *Pyrimidin-N-oxyd* und 15 ccm *Acetanhydrid* werden 3 Stdn. auf 132° erhitzt, anschließend das Reaktionsgemisch an einer 10 cm langen Vigreux-Kolonne mit angeschmolzener Destillationsapparatur destilliert. Sdp._{0.05} 80–85°, 1.4 g farbloser, kristallisierender Sirup. Er wird mit wenig Alkohol versetzt und abgesaugt, Schmp. 95–97°. UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max} 281, 225 m μ ; ϵ 18800, 6400.

$C_6H_6N_2O_2$ (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 CH_3CO 31.2
Gef. C 51.71 H 4.73 N 20.22 CH_3CO 32.6

N-Acetyl-pyrimidin: 7.0 g *Pyrimidin-(4)* und 70 ccm *Acetanhydrid* werden 6 Stdn. im Ölbad auf 135° erhitzt, sodann das Acetanhydrid i. Vak. (Ölpumpe) abdestilliert und der Rückstand an einer 10-cm-Kolonne fraktioniert. Sdp._{0.01} 76–77°, 4 g farbloses Öl, das kristallisiert. Es wird mit wenig Alkohol verrieben und abgesaugt, Schmp. 117–120°. UV-Spektrum (Methanol): λ_{\max} 263, 225 m μ ; ϵ 12050, 6010.

$C_6H_6N_2O_2$ (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 CH_3CO 31.2
Gef. C 51.82 H 4.47 N 20.20 CH_3CO 31.7

Nucleophile Substitution des Pyrimidins

a) *4-Phenyl-pyrimidin*: 8 g *Pyrimidin* in 200 ccm Äther werden innerhalb von ca. 10 Min. mit 100 ccm einer 0.835 *n* *Phenyllithium*-Lösung versetzt (Molverhältnis 1:0.835). Zuerst scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der bei Zugabe von weiterem *Phenyllithium* grün wird und sich dann ziemlich rasch auflöst. Bei der stark exothermen Reaktion kommt der Äther zum Sieden. Am folgenden Tag wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser oder Ammoniumchloridlösung unter Kühlung im Eisbad zersetzt, die äther. Schicht abgegossen und die wäbr. Phase mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Äther- und Chloroform-Lösungen werden vereinigt, getrocknet und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels in Aceton gelöst. Die Acetonlösung wird sodann mit einer Lösung von Kaliumpermanganat in Aceton bis zur bleibenden Rosafärbung versetzt, vom Mangandioxyd abfiltriert und das Aceton abdestilliert. Der Rückstand (14 g) kristallisiert spontan bei Raumtemperatur. Sdp._{0.1} 80–90°, farbloses Öl, das sofort erstarrt (8.4 g).

Die Substanz ist papierchromatographisch einheitlich. Umkristallisiert aus Petroläther. Ausb. 8.4 g (64 % d. Th., bezogen auf eingesetztes *Phenyllithium*), Schmp. 60–61° (Lit.²⁾: 61°).

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 168°.

$C_{10}H_8N_2 \cdot HCl$ (192.7) Ber. Cl 18.40 Gef. Cl 18.68

b) Wie vorstehend aus 7 g *Pyrimidin*, Reaktionstemperatur –2°, Molverhältnis *Pyrimidin*:*Phenyllithium* 1:1.2; Ausb. 7 g *Phenyl-pyrimidin* (51 % d. Th., bezogen auf eingesetztes *Pyrimidin*).

c) Zu 8 g *Pyrimidin* in 200 ccm Äther läßt man bei Raumtemperatur rasch 100 ccm einer 1.2 *n* äther. *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung zutropfen und kocht 1 Stde. Am folgenden Tag wird mit konz. Ammoniumchloridlösung unter Eiskühlung zersetzt und wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 5 g (32 % d. Th.), Sdp._{0.05} 86°, Schmp. 60°.

4-p-Tolyl-pyrimidin: 135 ccm 1 *n* *p-Tolyllithium*-Lösung³¹⁾ werden mit 10 g *Pyrimidin* wie oben bei Raumtemperatur in Äther umgesetzt. Sdp._{0.02} 110–112°, farblose Kristalle. Umkristallisiert aus Benzol/Petroläther, Ausb. 11 g (51 % d. Th.), Schmp. 74°.

$C_{11}H_{10}N_2$ (170.2) Ber. C 77.62 H 5.92 N 16.46 Gef. C 77.43 H 5.85 N 16.79

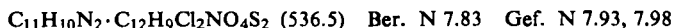
Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 172°.

$C_{11}H_{10}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (399.3) Ber. N 17.54 Gef. N 17.34

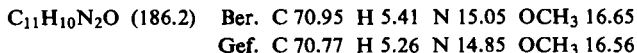
Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 204–206°.



4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 209°.



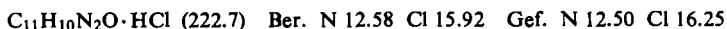
4-[p-Methoxy-phenyl]-pyrimidin: 28 g *p-Bromanisol* läßt man innerhalb von 15 Min. zu 2.5 g Li in 100 ccm Äther zutropfen³¹⁾. Dieser Ansatz liefert 0.108 Mol Li-Verbindung, die mit 8 g *Pyrimidin* in 200 ccm Äther umgesetzt werden. Es wird aufgearbeitet wie oben: Sdp._{0.001} 115–130°, 8.5 g farbloser Sirup, der spontan kristallisiert. Umkristallisiert aus Alkohol, Ausb. 8.5 g (45 % d. Th.), Schmp. 85°.



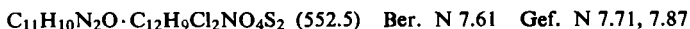
Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 175°.



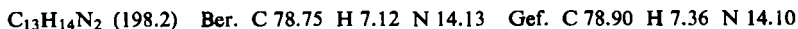
Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 211°.



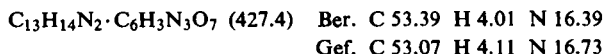
4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 195°.



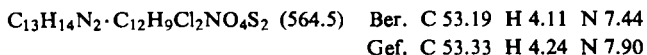
4-Mesityl-pyrimidin: Aus 20 g *Brommesitylen* wird Li-Mesitylen³²⁾ bereitet. Die Umsetzung mit Li erfolgt nur unvollständig; die Li-Verbindung fällt aus. Die Suspension der Li-Verbindung wird unter Stickstoff vom überschüss. Li abgossen und mit 7 g *Pyrimidin* in 50 ccm Äther zur Reaktion gebracht. Aufarbeitung wie oben, Ausb. 4.4 g (25 % d. Th.), Sdp._{0.0005} 99–100°, farbloser, kristallisierender Sirup. Umkristallisiert aus hochsiedendem Petroläther, Schmp. 67°.



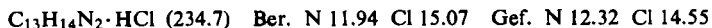
Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 172°.



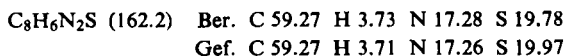
4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 135°.



Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 167°.



4-Thienyl-(2)-pyrimidin: 8.4 g *Thiophen* ($\frac{1}{10}$ Mol) in 100 ccm Äther werden nach Zugabe von 130 ccm einer 0.85 *n* Butyllithiumlösung 4 Stdn. gekocht³³⁾. Bei –30° läßt man 8 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther zutropfen und arbeitet auf wie oben. Sdp._{0.01} 96–100°, schwach gelblicher Sirup, der sofort kristallisiert. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther, Ausb. 7.5 g (46 % d. Th.), Schmp. 66–67°.



³¹⁾ H. GILMAN und D. BLUME, J. Amer. chem. Soc. **54**, 1957 [1932]; ebenda **65**, 2467 [1943].

³²⁾ H. GILMAN und R. D. NELSON, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3316 [1948].

³³⁾ W. E. TRUCE und E. WELLISH, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5177 [1952].

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 200°.

$C_8H_6N_2S \cdot HCl$ (198.7) Ber. Cl 17.85 Gef. Cl 18.23

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 217°.

$C_8H_6N_2S \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (528.7) Ber. C 45.43 H 2.86 N 7.95 S 18.20
Gef. C 45.27 H 2.97 N 7.85 S 18.03

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 196°.

$C_8H_6N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (391.2) Ber. N 17.90 Gef. N 17.96

4-Furyl-(2)-pyrimidin: 0.25 Mol *Furan* (17 g) werden mit 180 ccm einer 1.4 *n* Butyllithiumlösung 1 Stde. gekocht³³⁾. Bei -40° läßt man 16 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther zutropfen. Der entstandene Niederschlag löst sich beim Erwärmen auf Raumtemperatur auf. Die Aufarbeitung wie oben liefert einen farblosen Sirup, Sdp._{0.0005} $65-70^\circ$, der sofort kristallisiert. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther, Ausb. 15.5 g (53 % d. Th.), Schmp. 65°.

$C_8H_6N_2O$ (146.1) Ber. C 65.75 H 4.14 N 19.17 Gef. C 65.61 H 4.04 N 19.34

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 182°.

$C_8H_6N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (375.3) Ber. C 44.84 H 2.42 N 18.67
Gef. C 44.79 H 2.54 N 19.01

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 193°.

$C_8H_6N_2O \cdot HCl$ (182.6) Ber. Cl 19.42 Gef. Cl 19.17

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 183°.

$C_8H_6N_2O \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (512.4) Ber. C 46.88 H 2.95 N 8.20
Gef. C 47.10 H 3.13 N 8.32

4-Thiazolyl-(2)-pyrimidin: 18.1 g *2-Brom-thiazol*³⁴⁾ (0.11 Mol) werden bei -30° mit 110 ccm 1.03 *n* Butyllithiumlösung umgesetzt³⁵⁾. Bei -30° werden 8 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther zugegeben und wie oben aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Acetons wird der Rückstand i. Wasserstrahlvak. bei einer Badtemperatur von 120° sublimiert. Ausb. 4.9 g (30 % d. Th.), Schmp. 110° .

$C_7H_5N_3S$ (163.2) Ber. C 51.51 H 3.09 N 25.75 S 19.65
Gef. C 51.20 H 3.28 N 26.05 S 19.30

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 202°.

$C_7H_5N_3S \cdot HCl$ (199.7) Ber. N 21.05 Gef. N 21.31

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 164°.

$C_7H_5N_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (392.3) Ber. N 21.42 Gef. N 21.19

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 187°.

$C_7H_5N_3S \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (529.5) Ber. N 10.58 Gef. N 10.50, 10.67

4-Benzthiazolyl-(2)-pyrimidin: 13 g *Benzthiazol* (0.096 Mol) in 200 ccm Äther werden bei -70° mit 50 ccm 2 *n* Butyllithiumlösung³⁶⁾ und 8 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther versetzt. Nach Zersetzung des Li-Salzes wird mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung getrocknet (Na_2SO_4) und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels in viel Aceton gelöst. In Aceton wird mit Kaliumpermanganat oxydiert, das Mangandioxyd abfiltriert,

³⁴⁾ K. GANAPATHI und A. VENKETARAMAN, Proc. Indiana Acad. Sci., Ser. A 22, 343, 267 [1945]; C. A. 40, 4056 [1946].

³⁵⁾ H. C. BEYERMAN, P. H. BERBEN und J. S. BONTEKOE, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 325 [1954].

³⁶⁾ H. GILMAN und J. A. BEEL, J. Amer. chem. Soc. 71, 2328 [1949].

Aceton abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert; Ausb. 5.5 g (27 % d. Th.), Schmp. 173—174°.

$C_{11}H_7N_3S$ (213.3) Ber. C 61.95 H 3.31 N 19.71 S 15.04
Gef. C 61.81 H 3.37 N 19.58 S 14.61

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 200°.

$C_{11}H_7N_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (442.4) Ber. N 19.00 Gef. N 18.92

4-[2.6-Dimethoxy-phenyl]-pyrimidin: Aus 20 g *Resorcin-dimethyläther* wird nach G. WIT-
TIG³⁷⁾ die Lithiumverbindung dargestellt. Zu der kristallisierten Li-Verbindung werden bei
Raumtemperatur 10 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther gegeben und 4 Stdn. gekocht. Mit Eis-
wasser wird unter Kühlung zersetzt und wie oben aufgearbeitet. Sdp._{0.002} 126—136°, gelber
Sirup, der kristallisiert. Umkristallisiert aus Petroläther/Benzol, Ausb. 5 g (18.5 % d. Th.),
Schmp. 93°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.2) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96 Gef. C 66.62 H 5.63 N 13.01

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 160°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot HCl$ (252.7) Ber. N 11.09 Cl 14.03 Gef. N 11.14 Cl 13.87

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 145—146°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (445.3) Ber. C 48.54 H 3.40 N 15.73
Gef. C 48.82 H 3.22 N 15.37

4.4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 151°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2 \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (582.5) Ber. N 7.22 Gef. N 7.20

4-Pyridyl-(3)-pyrimidin: Man bereitet nach WIBAUT und Mitarbb.³⁸⁾ aus 15 g 3-Brom-
pyridin 3-Lithium-pyridin, läßt bei -70° 8 g *Pyrimidin* in 100 ccm Äther zutropfen und arbeitet
wie oben auf. Sdp.₁₀ 135—140°, gelblicher Sirup, der spontan kristallisiert, Ausb. 4 g. Die
schlechte Ausb. dürfte mit der unkontrollierbaren Darstellung des 3-Lithium-pyridins zu-
sammenhängen. Umkristallisiert aus hochsiedendem Petroläther, Schmp. 89°.

$C_9H_7N_3$ (157.2) Ber. C 68.77 H 4.51 N 26.74 Gef. C 68.88 H 4.77 N 26.95

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 167—168°.

$C_9H_7N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (386.3) Ber. C 46.63 H 2.62 N 21.76
Gef. C 46.65 H 2.75 N 21.78

4.4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 202—203°.

$C_9H_7N_3 \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (523.4) Ber. C 48.19 H 3.08 N 10.71
Gef. C 48.40 H 3.26 N 10.63

Konstitutionsbeweis des 4-Thienyl-(2)-pyrimidins

1. *Thiophen-aldehyd-(2)* wurde im wesentlichen nach W. J. KING und F. F. NORD³⁹⁾ dar-
gestellt.

2. *Thienyl-(2)-äthynyl-carbinol* wurde nach l.c.⁴⁰⁾ dargestellt. Ansatz: 28 g *Thiophen-*
aldehyd, *Na-Acetylid* aus 5.75 g Na in 400 ccm flüssigem NH_3 . Sdp.₁₄ 111—116°, n_D^{20} 1.5703,
Lit.³⁹⁾: Sdp.₁₅ 103—105°, n_D^{20} 1.5700; Ausb. 19.5 g (58 % d. Th.).

³⁷⁾ Angew. Chem. 53, 241 [1940].

³⁸⁾ J. P. WIBAUT, A. P. DE JONGE, H. G. P. VAN DER VOORT und P. PH. H. L. OTTO, Recueil
Trav. chim. Pays-Bas 70, 1054 [1951].

³⁹⁾ J. org. Chemistry 13, 635 [1948].

⁴⁰⁾ A. VAITIEKUNAS, R. E. MILLER und F. F. NORD, J. org. Chemistry 16, 1603 [1951].

3. *Thienyl-(2)-äthynyl-ke-ton*: 19,5 g des Carbinols in 128 ccm Aceton werden mit 9,25 g Chromtrioxyd in 32 ccm Wasser und 8 ccm konz. Schwefelsäure oxydiert. Bei Aufarbeitung nach l. c.³⁹⁾ erhält man 18 g braunes Öl, das nach Abkühlen im Eisbad sofort erstarrt.

4. *4-Thienyl-(2)-pyrimidin*: Die Lösung von 18 g *Thienyl-(2)-äthynyl-ke-ton* in 60 ccm Formamid gibt man tropfenweise zu einer Lösung von 10 g Ammoniumformiat in 100 ccm *Formamid* (Badtemperatur von 190–200°), kocht noch 1 Stde., gießt nach Abkühlen in Wasser, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet (Na₂SO₄) und destilliert das Lösungsmittel ab. Sdp._{0.03–0.05} 96–103°, gelbliche Flüssigkeit, die beim Abkühlen sofort kristallisiert. Umkristallisiert aus Äther/Petroläther, Ausb. 7,5 g (35 % d. Th.), Schmp. 66°. Die IR-Spektren dieser Verbindung und des aus Pyrimidin und Thienyl-(2)-lithium hergestellten Präparats stimmen überein.

Elektrophile Substitution des Pyrimidins

5-Brom-pyrimidin: 40 g *Pyrimidin-hydrochlorid* werden in einer Sublimationsapparatur mit 24 ccm *Brom* übergossen, wobei lebhaftere Reaktion eintritt. Zunächst wird ohne Kühlfinger im Ölbad 3 Stdn. auf 160° erhitzt. Die braune Flüssigkeit wird nach einiger Zeit fest. Man setzt jetzt den Kühlfinger auf und sublimiert nach Anlegen des Wasserstrahlvakuums im Ölbad bis zu einer Badtemperatur von 250°. Das sublimierte *5-Brom-pyrimidin-hydrobromid* wird in eine NaHSO₃-Lösung gegeben und nach anschließendem Alkalischemachen mit KOH in Chloroform aufgenommen. Die Lösung wird mit CaSO₄ getrocknet und das Chloroform abdestilliert; rein weißes *5-Brom-pyrimidin* bleibt zurück. Ausb. 36 g (66 % d. Th., bezogen auf eingesetztes *Pyrimidin-hydrochlorid*). Schmp. 74–75° (nach Sublimation). Lit.²⁴⁾: Schmp. 75–76°, Sdp.₇₂₇ 168°.

Hydrobromid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 212°.

C₄H₃BrN₂·HBr (239.9) Ber. C 20.02 H 1.68 N 11.68 Br[⊖] 33.31 Br (gesamt) 66.62
Gef. C 20.31 H 1.71 N 11.33 Br[⊖] 33.97 Br (gesamt) 66.15

Hydrochlorid, umkristallisiert aus absol. Alkohol, Schmp. 165°.

C₄H₃BrN₂·HCl (195.5) Ber. Cl[⊖] 18.14 Gef. Cl[⊖] 18.59

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 133°.

C₄H₃BrN₂·C₁₂H₉Cl₂NO₄S₂ (525.3) Ber. N 8.00 Gef. N 8.03, 8.13

5-Methoxy-pyrimidin: 15 g *5-Brom-pyrimidin* werden zu einer Lösung von 2,5 g Na in 170 ccm *Methanol* gegeben (Molverh. 1:1.15) und, verteilt auf 3 Bombenrohre, 16 Stdn. auf 100–120° erhitzt. Mit konz. Salzsäure wird neutralisiert, auf 1/3 eingedampft, mit 150 ccm absol. Äther versetzt und von den ausgefallenen Halogeniden abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Sdp.₁₀ 76°. Farblose Kristalle (aus Benzol/Petroläther), Ausb. 7,0 g (70 % d. Th.), Schmp. 47° (Lit.²⁶⁾: 47°, Sdp.₇₅₀ 183–184°).

C₅H₆N₂O (110.1) Ber. N 25.44 OCH₃ 28.18 Gef. N 25.13 OCH₃ 27.67

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 127°.

C₅H₆N₂O·C₆H₃N₃O₇ (339.2) Ber. C 38.94 H 2.67 N 20.65 Gef. C 39.02 H 2.81 N 20.76

4,4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 145°.

C₅H₆N₂O·C₁₂H₉Cl₂NO₄S₂ (476.4) Ber. N 8.82 Gef. N 8.71, 8.66

5-Äthylmercaptan-pyrimidin: 10 g *5-Brom-pyrimidin* werden mit einer Lösung von 1,5 g Na in 80 ccm Alkohol und 4 ccm *Äthylmercaptan* unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Min. ist das *5-Brom-pyrimidin* gelöst, nach weiteren 10 Min. fällt NaBr aus, das nach 2 1/2 stdg. Kochen abfiltriert wird. Das Filtrat wird weitere 2 Stdn. gekocht, mit konz. Salzsäure neutralisiert, eingengt, mit Äther verdünnt, filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. 1. Sdp.₁₀ 60 bis

80° 1.5 g Brom-pyrimidin. 2. Sdp.₁₀ 96–98° 4.5 g farblose Flüssigkeit (60 % d. Th., bezogen auf umgesetztes Brom-pyrimidin).

$C_6H_8N_2S$ (140.2) Ber. C 51.39 H 5.75 N 19.98 S 22.87
Gef. C 51.84 H 5.60 N 19.94 S 22.56

Pikrat, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 98°.

$C_6H_8N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$ (369.3) Ber. N 18.97 Gef. N 18.96, 18.90

4.4'-Dichlor-dibenzolsulfimidsalz, umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 127°.

$C_6H_8N_2S \cdot C_{12}H_9Cl_2NO_4S_2$ (506.5) Ber. N 8.30 Gef. N 8.38, 8.58

KARL-HEINZ BOLTZE und KARLHEINZ HEIDENBLUTH

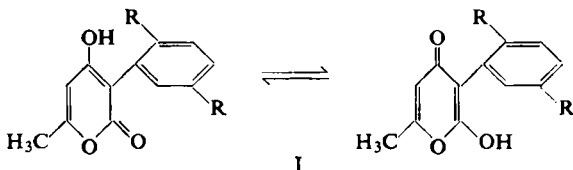
Zur Synthese 3-substituierter 4-Hydroxy-pyrone-(2), I

Ringschlüsse mit Malonsäure-dichloriden

Aus dem Institut für Pharmakologie der Universität Jena
(Eingegangen am 22. Mai 1958)

Monosubstituierte Malonsäure-dichloride reagieren mit Acetessigester in etwa 60-proz. Ausbeute zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-pyron-(2)-carbon-säure-(5)-äthylestern, die leicht zu den Carbonsäuren verseift und zu 3-substituierten 4-Hydroxy-6-methyl-pyronen-(2) decarboxyliert werden können.

Die von uns hergestellten Verbindungen des Typs I stehen zum Khellin¹⁾, dem 5.8-Dimethoxy-2-methyl-[furano-3'.2':6.7-chromon], in struktureller Beziehung. Nach Aufgliederung des Khellinmoleküls erhoffen wir durch Wandlung des γ -Pyrone-rings in die α,γ -tautomere Form I eine vielseitigere Reaktionsbereitschaft des Moleküls zu erreichen, die durch Substitution in 3-Stellung weiter variiert werden kann. Diese Substituenten vertreten in I gleichzeitig den im Vergleich zum Khellin fehlenden, dort anellierten aromatischen Molekülteil.



Im Gegensatz zur Chemie der 4-Hydroxy-cumarine, für deren 3-substituierte Derivate mehrere Synthesewege zur Verfügung stehen²⁾, sind auf dem Gebiet der 4-Hydroxy-pyrone-(2) im wesentlichen nur Selbstkondensationsprodukte vom Typus

¹⁾ W. GRUBER, Österr. Apotheker-Ztg. 5, 120, 158 [1951].

²⁾ H. PAULY und K. LOCKEMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 48, 28 [1915]; C. MENTZER, D. MOLHO und P. VERCIER, Bull. Soc. chim. France [5] 16, 749 [1949]; [5] 17, 1248 [1950]; M. A. STAHMANN, J. WOLFF und K. P. LINK, J. Amer. chem. Soc. 65, 2285 [1943]; E. ZIEGLER und H. JUNEK, Mh. Chem. 86, 29 [1955]; 87, 212 [1956].