

Eberhard Bühler*) und Wolfgang Pfeiderer

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XVIII¹⁾

Synthese und Reaktionen von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen

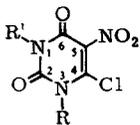
Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 6. April 1966)

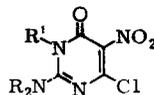
Die Synthese neuer 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine wird beschrieben und ihr Reaktionsverhalten gegenüber verschiedenen nucleophilen Agenzien untersucht.

Bei den 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen handelt es sich in bezug auf die nucleophile Substitution des Chlors um eine sehr reaktionsfähige Substanzklasse²⁾. Die Reaktionsfähigkeit gegenüber nucleophilen Agenzien ist im Vergleich zu den 4-Chlor-pyrimidinen, deren Aktivierung auf die α - und γ -ständigen Ringstickstoffatome bzw. den Einbau des Halogenatoms in eine vinyloge Säurechloridstruktur zurückzuführen ist, erwartungsgemäß als Folge des $-I$ - und $-M$ -Effekts der Nitrogruppe in 5-Stellung stark erhöht. Beim Vergleich der Reaktivität der 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine untereinander findet man die gleiche Abhängigkeit von den Substituenten am Heteroring wie bei den 4-Chlor-pyrimidinen, d. h., die 4-Chlor-5-nitro-uracile sind reaktionsfähiger als die 4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidine; ferner übertreffen die *N*-Methyl-Derivate beider Gruppen auf Grund der fehlenden Möglichkeit zur anionischen Stabilisierung, die einem Angriff nucleophiler und zugleich stark basischer Agenzien vorausgeht, ihre unblockierten Analoga in hohem Maße.

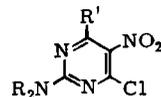
Wir haben bis jetzt drei Gruppen von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen dargestellt und untersucht, von denen die erste das 1,3-Dimethyl- (1)³⁾, das 1-Methyl- (2)²⁾ und das 4-Chlor-5-nitro-uracil (3)⁴⁾, die zweite das 2-Amino-1-methyl- (4)²⁾, das 2-Amino-



	R	R'
1	CH ₃	CH ₃
2	H	CH ₃
3	H	H



	R	R'
4	H	CH ₃
5	H	H
6	CH ₃	H



	R	R'
7	H	OCH ₃
8	CH ₃	OCH ₃
9	CH ₃	H

*) Teil d. Dissertat. E. Bühler, Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

¹⁾ XVII. Mitteil.: H. Zondler und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **99**, 2984 (1966), vorstehend.

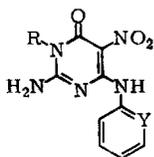
²⁾ W. Pfeiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. **677**, 113 (1964).

³⁾ T. K. Liao und C. C. Cheng, J. heterocyclic Chem. **1**, 212 (1964).

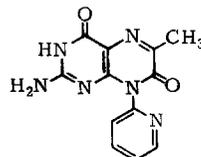
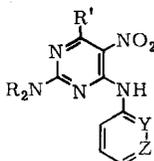
⁴⁾ R. M. Cresswell und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] **1960**, 4771.

Von den N-Derivaten der Kohlensäure läßt sich Guanidin ohne Schwierigkeit zu den 4-Guanidino-pyrimidinen **15** und **17** umsetzen, während Harnstoff erwartungsgemäß mit **4** das 5-Nitro-2-amino-4-guanyloxy-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinhydrochlorid (**16**) liefert, für dessen Isoharnstoffstruktur die leichte Salzbildungs-tendenz mit HCl spricht. Mit Tetramethylharnstoff trat keine Reaktion ein, was auf sterische Faktoren zurückzuführen ist. Versuche, die Guanidinstruktur in **15** bzw. **17** mit Cyanessig- oder Malonester in Äthylatlösung zu kondensieren, schlugen fehl und führten bei **17** lediglich zur Isolierung von 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-pyrimidin (**18**)¹⁰.

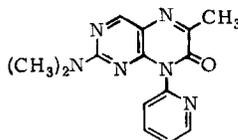
Mit Anilin und seinen Monoazaanalogen, dem α - bzw. β -Amino-pyridin, wurden entsprechende Substitutionen bewirkt, wie die Umsetzungen mit beliebig ausgewählten 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen zu **19**, **20** und **22**–**24** zeigen.



	R	Y
19	CH ₃	CH
20	H	N

**21**

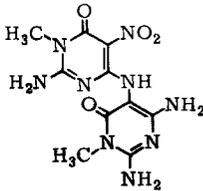
	R	R'	Y	Z
22	CH ₃	H	N	CH
23	CH ₃	H	CH	N
24	H	OCH ₃	N	CH

**25**

Eine Entscheidung bezüglich der Reaktion an der exocyclischen Aminogruppe bzw. dem Ringstickstoffatom konnte im Falle **20** und **22** auf Grund der Hydrolysebeständigkeit der Substanzen zugunsten der 4-[α -Pyridylamino]-Struktur gefällt werden. Zusätzlich wurden beide Verbindungen noch katalytisch zu den entsprechenden 5-Amino-Derivaten reduziert und dann mit Brenztraubensäure zum 6-Methyl-8-[α -pyridyl]-isoxanthopterin (**21**) bzw. 2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[α -pyridyl]-dihydropteridin (**25**) kondensiert.

Daß auch Aminopyrimidine interessante Reaktionskomponenten darstellen können, ließ sich anhand der Umsetzung von 2.4.5-Triamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin mit **4** zu **26** und von 4.6-Diamino-2-dimethylamino-pyrimidin mit **9** zu **27** demonstrieren.

¹⁰ G. Saunders, J. chem. Soc. [London] **1956**, 3233.

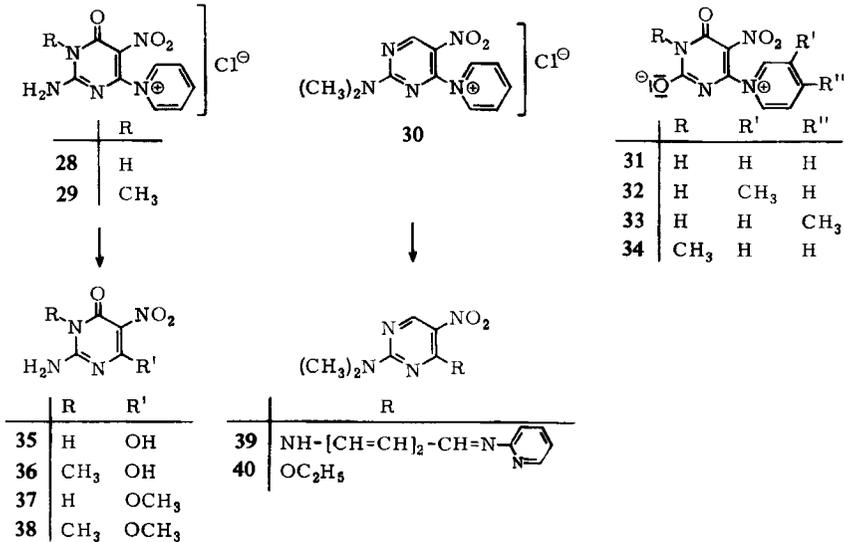


26



27

Auf der Suche nach geeigneten Lösungsmitteln für die in einer der nachfolgenden Veröffentlichungen beschriebenen Umsetzungen von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen mit Glykosylaminen lag es aus Analogiegründen zu Acylierungen mit Säurechloriden nahe, Pyridin und Picoline zu verwenden. Bei deren Einwirkung auf 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine, direkt oder in Dimethylformamid gelöst, werden bei 70–100° im Falle der 4-Chlor-5-nitro-2-amino-pyrimidine **5**, **4** und **9** die entsprechenden *N*-Pyridiniumsalze **28**–**30** und mit den 4-Chlor-5-nitro-uracilen **3** und **2** die freien *N*-Pyridinium- bzw. *N*-Picolinium-betaine **31**–**34** sehr rasch in Form gelber, kristalliner Niederschläge abgeschieden.



Die Bildung der Betaine ist dabei eine Folge der erhöhten Acidität der 5-Nitro-uracile im Vergleich zu den basischen 5-Nitro-2-amino-pyrimidin-Analogen. Durch vorsichtige Neutralisation von **28** mit Natriumcarbonat-Lösung läßt sich auch in dieser Reihe das entsprechende freie Betain erhalten. Erwähnenswert ist auch der Befund, daß bei der Umsetzung der 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine mit α -Picolin bzw. von **1** mit Pyridin selbst nur dunkelgefärbte Reaktionslösungen erhalten werden, aus denen sich keine kristallinen Substanzen isolieren ließen.

Durch die Bestimmung der pK_a -Werte und UV-Absorptionsspektren der Pyridinium-Salze und -Betaine wurden weitere wichtige Informationen bezüglich ihrer Strukturen erhalten (Tab.).

Physikalische Konstanten von Pyrimidinen und Pteridinen

Verbindung	pK_a -Wert in Wasser (20°) Streuung		UV-Absorptionsspektren						pH- Wert	Mole- kül- art**)
			λ_{max} [μ]		log ϵ_{max}					
31	-0.80 \pm 0.07		242	249	255 313 255 340	3.79	3.72	3.69 4.02 3.97 3.94	-1.9 2.0	+ \pm
32	-0.12	0.05	[240]		[270] 313 263 342	[3.71]		[3.77] 3.91 3.94 3.94	-1.9 2.0	+ \pm
33	0.14	0.01	[235] [232]		[258] 312 [250] 341	[4.00] [4.19]		[3.73] 3.93 [4.00] 3.93	-1.9 2.0	+ \pm
34	-0.39	0.1	240	250	[260] 313 256 342	3.75	3.75	[3.71] 3.87 3.96 3.91	-1.9 2.0	+ \pm
28	3.16	0.18			258 341 255 352			3.93 3.92 3.93 3.84	0.0 6.0	+ \pm
29					257 340			3.90 3.87	0.0	+ \pm
30					255 352			3.90 4.09	0.0	+ \pm
36	5.55 *)	0.07		240	317 332		3.65	3.93 3.92	1.0 8.0	0 -
38			226	[260]	328	4.07	[3.50]	3.94	7.0	0
37	7.41 *)	0.07	223 230	[250]	322 [288] 343	4.03 3.95	[3.55]	3.98 [3.50] 3.92	3.0 9.0	0 -
40	1.25	0.04			278 [306] 287 360			4.08 [3.93] 3.56 4.25	-0.89 5.0	+ 0
21	8.15 *)	0.09	256 257	262	294 342 [285] 358	3.88 4.19	3.86	4.06 4.16 [3.69] 4.17	5.0 11.0	0 -
25	2.04	0.02	242 223	258 251	306 344 312 369	4.37 4.17	4.31	3.94 3.89 3.77 4.20	-0.89 5.0	+ 0

*) Durch potentiometrische Titration bestimmt.

***) 0 Neutramolekül, + Kation, - Monoanion und \pm Betain.
[] Schulter.

Die Betaine sind erwartungsgemäß sehr schwache Basen, die erst im übersauren Gebiet vollständig protoniert werden. Die gute Übereinstimmung der UV-Absorptionsspektren der zwitterionischen Formen von **31** und **34** bzw. der Kationen von **28** und **29** bringen einmal zum Ausdruck, daß in ersteren das bewegliche H-Atom am N-1-Atom gebunden ist und zum andern, daß die Regel von Jones¹¹⁾ eine weitere Bestätigung erfährt.

Die *N*-Pyrimidinyl-pyridinium-Salze bieten ferner interessante Möglichkeiten für weitere Umsetzungen. So war aus **30** und α -Amino-pyridin durch kurzes Erhitzen in Äthanol eine rote Substanz erhältlich, der wir im Sinne einer Zincke-Aufspaltung die Struktur **39** geben. Mit Anilin wird eine solche Aufspaltung nicht beobachtet; es kommt lediglich zu einer Substitution des Pyridiniumrestes, und man erhält aus **29** in Äthanol das 5-Nitro-2-amino-4-anilino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (**19**). Entsprechend dieser Austauschreaktion hydrolysieren die Pyridiniumsalze **28** und **29** in

¹¹⁾ R. N. Jones, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2127 (1945).

Anwesenheit von Wasser leicht zu den korrespondierenden 5-Nitro-4-hydroxy-pyrimidinen **35** und **36**. Schwieriger erfolgt diese direkte Substitution des Pyridiniumrestes durch Alkohole; denn **30** liefert beim Kochen mit Äthanol nur in schlechter Ausbeute das 5-Nitro-2-dimethylamino-4-äthoxy-pyrimidin (**40**), das naturgemäß besser durch Umsetzung von **9** mit Äthylat zugänglich ist. Der Einbau einer Methoxygruppe in Stellung 4 erfolgt im allgemeinen recht leicht, wenn man etwa von **4** bzw. **5** ausgeht und in Methanol bei Gegenwart von wenig absol. Pyridin erhitzt. Da sich fast alle 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine unverändert aus Methanol oder Äthanol umkristallisieren lassen, darf man annehmen, daß sich die Bildung von **37** und **38** ohne das Auftreten eines Pyridiniumsalzes als Zwischenprodukt vollzieht.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

4-Chlor-5-nitro-1.3-dimethyl-uracil (**1**)¹²⁾: 42.5 g 4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil¹²⁾ werden in 125 ccm konz. Schwefelsäure unterhalb 15° unter Rühren gelöst und dann 42 ccm rauchende Salpetersäure (d 1.5) zutropft. Nach beendeter Zugabe gießt man das Nitriergemisch unter kräftigem Rühren auf 500—600 g Eis und rührt, nachdem dieses geschmolzen ist, die Reaktionslösung mit 500 ccm Chloroform zur Extraktion gut durch. Man trennt die Chloroformschicht ab, trocknet mit Na₂SO₄ und dampft bei Raumtemp. im Rotationsverdampfer ein. Der sirupöse Rückstand wird erneut in Chloroform aufgenommen und unter Zugabe von einigen Siedesteinchen wieder i. Vak. eingeengt. Die langsam einsetzende Kristallisation wird durch mehrmalige Behandlung mit Chloroform und erneutes Einengen schnell vervollständigt: 49.5 g Rohprodukt vom Schmp. 75—81° (Lit.³⁾: 65—68°), das für weitere Umsetzungen genügend rein ist. Hochvak.-Sublimation bei 70—75° ergibt blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 80—83°.

C₉H₆ClN₃O₄ (219.6) Ber. C 32.84 H 2.75 Cl 16.14 N 19.13
Gef. C 33.11 H 3.02 Cl 15.89 N 19.28

4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-methoxy-pyrimidin (**7**)

a) 3 g 4-Chlor-2-amino-6-methoxy-pyrimidin (**13**)¹³⁾ werden im Reagenzglas unterhalb 45° in 6 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. läßt man langsam 3 ccm rauchende Salpetersäure zutropfen und erhitzt anschließend das Nitriergemisch im Glycerinbad 15 Min. auf 65—70°. Nach Abkühlen auf 0° gießt man unter Rühren auf 50 g zerstoßenes Eis, saugt nach kurzer Zeit vom ausgefallenen Niederschlag ab, schlämmt den Rückstand in Wasser auf, neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat und saugt erneut ab. Nach Trocknen im Vak.-Exsikkator über KOH (1 g vom Schmp. 175—178°) wird bei 0.01 Torr/90° sublimiert, wobei praktisch kein Rückstand bleibt. Ausb. 1 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 177—179°.

C₅H₅ClN₄O₃ (204.6) Ber. C 29.36 H 2.46 Cl 17.34 N 27.40
Gef. C 29.44 H 2.76 Cl 16.98 N 27.11

b) 0.5 g **10**, in 1 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, werden im Glycerinbad 15 Min. auf 70° (Innentemp.) erhitzt. Die abgekühlte Lösung gießt man auf wenig Eis und saugt wenig später den ausgefallenen Niederschlag scharf ab. Nach Waschen mit Wasser wird über KOH im

¹²⁾ W. Pfeiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. **612**, 158 (1958).

¹³⁾ F. L. Rose und G. A. P. Tuey, J. chem. Soc. [London] **1946**, 84.

Vak.-Exsikkator getrocknet (0.4 g). Zweimalige Umkristallisation aus Wasser liefert blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 177—179°; keine Depression mit der unter a) dargestellten Substanz.

4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (8): 10.0 g *4-Chlor-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin*¹⁴⁾ löst man unter Rühren bei 10—15° in 20 ccm konz. Schwefelsäure und läßt nach Kühlen auf 0—5° 10 ccm *rauchende Salpetersäure* zutropfen. Das Nitriergemisch wird 5 Min. nach beendeter Zugabe auf 80 g zerstoßenes Eis gegossen und wenig später der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Man wäscht zweimal mit je 25 ccm Eiswasser und trocknet im Vak.-Exsikkator über KOH (8 g). Reinigung durch Hochvak.-Sublimation bei 90° oder durch Umkristallisation aus 100 ccm Äthanol mit Aktivkohle. Ausb. 6.6 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 114—116°.

$C_7H_9ClN_4O_3$ (232.6) Ber. C 36.13 H 3.89 Cl 15.24 N 24.09
Gef. C 36.18 H 3.72 Cl 15.29 N 24.19

4-Chlor-2-nitramino-6-methoxy-pyrimidin (10): 5.0 g **13**¹³⁾ werden wie vorstehend mit 10 ccm konz. Schwefelsäure und 5 ccm *rauchender Salpetersäure* bei 0—5° nitriert. Nach beendeter Salpetersäure-Zugabe läßt man 1 Stde. bei Raumtemp. stehen und gießt dann auf 30 ccm zerstoßenes Eis. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und im Vak.-Exsikkator über KOH getrocknet (3.5 g). Aus 70 ccm hochsiedendem Petroläther (mit Aktivkohle) kommen 2.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 120—122°.

$C_5H_5ClN_4O_3$ (204.6) Ber. C 29.36 H 2.46 N 27.40 Gef. C 29.67 H 2.61 N 27.79

4-Chlor-2-amino-6-methoxy-pyrimidin (13): 1.0 g **10** wird in 60 ccm Äthanol mit Raney-Nickel/H₂ in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nachdem die H₂-Aufnahme zum Stillstand gekommen ist, wird noch 1 Stde. weitergeschüttelt, dann vom Katalysator abfiltriert und das stark nach Ammoniak riechende Filtrat auf ~10 ccm eingengt. Der sich abscheidende farblose Niederschlag wird mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.55 g farblose Kristalle vom Schmp. 165°. Lit.¹³⁾: 164—166°.

Die Substanz bleibt mit authent. Material ohne Schmp.-Depression und zeigt identisches papierchromatographisches Verhalten.

4-Chlor-6-amino-2-nitramino-pyrimidin (11) bzw. *4-Chlor-2-amino-6-nitramino-pyrimidin*: 4.0 g *4-Chlor-2,6-diamino-pyrimidin* (14) werden in 8 ccm kalter konz. Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung und Rühren langsam mit 4 ccm *rauchender Salpetersäure* versetzt. Man läßt auf Raumtemp. kommen und gießt nach 2 Stdn. auf Eis. Der ausgefallene gelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak.-Exsikkator über P₂O₅ getrocknet (5.3 g). Man löst in Dimethylformamid und gibt in der Hitze Wasser zu bis zu schwacher Trübung. Die sich beim Abkühlen abscheidenden gelblichen Kristalle werden abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 80° i. Vak. über P₂O₅ getrocknet: 2.5 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 227°.

$C_4H_4ClN_5O_2$ (189.6) Ber. C 25.34 H 2.13 Cl 18.70 N 36.94
Gef. C 25.17 H 2.14 Cl 18.44 N 36.39

5-Nitro-2-amino-4-guanidino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (15): 0.88 g *Guanidincarbonat* werden zu einer Lösung aus 0.22 g Natrium in 30 ccm Äthanol gegeben und nach 10 Min. Kochen 1.0 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin* (4)²⁾ zugesetzt. Man kocht weitere 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt abkühlen und saugt tags darauf den abgeschiedenen Niederschlag ab (0.4 g). Aus Wasser 0.25 g gelbe Kristalle vom Schmp. 229—231° (Zers.).

$C_6H_9N_7O_3 \cdot H_2O$ (245.2) Ber. C 29.39 H 4.53 N 39.99 Gef. C 30.16 H 4.57 N 39.57

¹⁴⁾ W. R. Boon, J. chem. Soc. [London] 1957, 2149.

5-Nitro-2-amino-4-guanyloxy-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin-hydrochlorid (16): 2.0 g **4** und 0.75 g *Harnstoff* werden in 40 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Am andern Morgen sammelt man den abgeschiedenen Niederschlag (2.4 g), kristallisiert aus 75 ccm Äthanol um und trocknet i. Vak. bei 90° über P₂O₅. Ausb. 1.75 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 187–189° (Zers.).

C₆H₈N₆O₄·HCl (264.6) Ber. C 27.23 H 3.43 Cl 13.40 N 31.76
Gef. C 27.56 H 3.45 Cl 13.99 N 31.31

5-Nitro-2-dimethylamino-4-guanidino-pyrimidin (17): 5.25 g *Guanidincarbonat* werden zu einer Lösung aus 1.35 g Natrium in 120 ccm Äthanol gegeben, 10 Min. gekocht und mit 6 g **4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-pyrimidin (9)**⁶⁾ versetzt. Man erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß und saugt nach Kühlen über Nacht den ausgefallenen Niederschlag ab (5 g). Aus 375 ccm Äthanol (nach Trocknen bei 90° über P₂O₅) 3.0 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 191–193° (Zers.).

C₇H₁₁N₇O₂ (225.2) Ber. C 37.33 H 4.93 N 43.54 Gef. C 37.14 H 4.95 N 42.46

5-Nitro-2-amino-4-anilino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (19)

a) 1.4 g *N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(4)]-pyridiniumchlorid (29)* werden in 50 ccm absol. Äthanol mit 1.3 ccm frisch dest. *Anilin* 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet (0.95 g). Nach Umkristallisation aus 400 ccm Äthanol (mit Aktivkohle) und Trocknen i. Vak. bei 90° über P₂O₅ 0.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 292–294° (Zers.).

b) 1.0 g **4** und 1.3 ccm dest. *Anilin* werden in 45 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen der Niederschlag durch Absaugen gesammelt (1.2 g). Aus 450 ccm Äthanol 0.95 g farblose Kristalle vom Schmp. 292–294° (Zers.). Keine Depression mit dem Produkt nach a).

C₁₁H₁₁N₅O₃ (261.2) Ber. C 50.57 H 4.25 N 26.80 Gef. C 50.87 H 4.54 N 26.40

5-Nitro-2-amino-4-[α -pyridylamino]-6-oxo-dihydropyrimidin (20): 1.0 g **4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (5)**²⁾ und 4.0 g α -Amino-pyridin werden in 100 ccm absol. Äthanol 75 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt und getrocknet (0.9 g). Umkristallisiert wird aus 1.2 l Wasser unter Zusatz von wenig Eisessig. Nach Trocknen bei 100° 0.45 g farblose Kristalle vom Schmp. 305–307° (Zers.).

C₉H₈N₆O₃·H₂O (266.2) Ber. C 40.61 H 3.79 N 31.57 Gef. C 40.42 H 3.81 N 31.56

6-Methyl-8-[α -pyridyl]-isoxanthopterin (21): 1.0 g **20** wird in 50 ccm Methanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter H₂-Aufnahme wird das Gemisch mit 2 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt, wobei sich sofort eine klare, orangegelbe Lösung bildet, die vom Katalysator abgesaugt wird. Das Filtrat wird 90 Min. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und nach dem Kühlen über Nacht vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt (0.6 g). Zur Reinigung wird in wenig heißem Dimethylformamid gelöst und dann mit 50 ccm Wasser versetzt. Am andern Morgen wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.2 g blaßgelbes Kristallpulver vom Schmp. ab 305° (Zers.).

C₁₂H₁₀N₆O₂·H₂O (288.3) Ber. C 49.99 H 4.20 N 29.16 Gef. C 49.56 H 4.39 N 29.29

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[α -pyridylamino]-pyrimidin (22): 2.0 g **9** und 4.0 g α -Amino-pyridin werden bei 70° zusammenschmolzen. Nach etwa 5 Min. entsteht in exothermer Reaktion ein dickflüssiger Brei, der nach weiteren 5 Min. abgekühlt und mit 20 ccm Äthanol

behandelt wird. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt (2.35 g) und aus 450 ccm Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 1.3 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 210—212°.

$C_{11}H_{12}N_6O_2$ (260.3) Ber. C 50.76 H 4.65 N 32.30 Gef. C 50.64 H 5.19 N 32.13

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[β-pyridylamino]-pyrimidin (23): Aus 2.0 g **9** und 4.0 g β-Amino-pyridin wie vorstehend (2.5 g). Umkristallisation aus 650 ccm Äthanol liefert 1.8 g blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 219—221°.

$C_{11}H_{12}N_6O_2$ (260.3) Ber. C 50.76 H 4.65 N 32.30 Gef. C 50.86 H 4.86 N 32.48

5-Nitro-2-amino-4-[α-pyridylamino]-6-methoxy-pyrimidin (24): 0.5 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-methoxy-pyrimidin (7)* und 2.0 g α-Amino-pyridin werden bei 100° zusammengeschmolzen und nach erfolgter Reaktion mit Äthanol behandelt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet (0.4 g). Aus 25 ccm Äthanol (nach Trocknen bei 100°) 0.25 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 213—215°.

$C_{10}H_{10}N_6O_3$ (262.2) Ber. C 45.80 H 3.82 N 32.05 Gef. C 45.74 H 4.10 N 31.73

2-Dimethylamino-7-oxo-6-methyl-8-[α-pyridyl]-dihydropteridin (25): 0.5 g **22** werden mit Raney-Nickel in 30 ccm Methanol bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter H_2 -Aufnahme setzt man 0.5 ccm Brenztraubensäure-äthylester zu und filtriert die klare Lösung vom Katalysator ab. Nach 90 Min. Kochen unter Rückfluß engt man i. Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand versetzt man mit wenig Äthanol und saugt nach Kühlen über Nacht den Niederschlag ab (0.2 g). Nach Umkristallisation aus hochsiedendem Petroläther und Trocknen bei 100° 0.15 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 203—204° (Zers.).

$C_{14}H_{14}N_6O$ (282.3) Ber. C 59.55 H 5.00 N 29.77 Gef. C 59.62 H 5.11 N 29.40

5-Nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-4-[2,4-diamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(5)-amino]-dihydropyrimidin (26): 4.6 g *2,4,5-Triamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin-dihydrochlorid*¹⁵⁾ werden in einer Lösung von 0.92 g Natrium in 100 ccm Äthanol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt auf Raumtemp. abkühlen, setzt 2.0 g **4** zu und erhitzt erneut 40 Min. unter Rückfluß. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt und bei 100° getrocknet (3.2 g). Aus 200 ccm 2*n* HCl (mit Aktivkohle) 2.2 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. ab 350° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_9O_4 \cdot H_2O$ (341.3) Ber. C 35.19 H 4.43 N 36.94 Gef. C 35.56 H 4.41 N 37.43

5-Nitro-2-dimethylamino-4-[4-amino-2-dimethylamino-pyrimidinyl-(6)-amino]-pyrimidin (27): 1.0 g **9** und 1.5 g *4,6-Diamino-2-dimethylamino-pyrimidin*¹⁶⁾ werden in 50 ccm *n*-Butanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen über Nacht wird vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt und dieser mit 750 ccm Xylol ausgekocht. Als Rückstand verbleibt 4,6-Diamino-2-dimethylamino-pyrimidin-hydrochlorid. Das Filtrat wird über Nacht gekühlt und vom ausgefallenen Niederschlag abgesaugt. Nach Trocknen bei 100° (0.4 g) wird aus 70 ccm Äthanol umkristallisiert: 0.33 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 241—243°.

$C_{12}H_{17}N_9O_2$ (319.3) Ber. C 45.14 H 5.37 N 39.48 Gef. C 45.63 H 5.68 N 39.43

N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)]-pyridiniumchlorid (28): 0.5 g **5** in 6 ccm absol. Dimethylformamid werden mit 1 ccm absol. Pyridin versetzt und 5 Min. auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen und einigem Stehenlassen wird abgesaugt, mit Dimethylformamid und absol. Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 210° (Zers.).

$C_9H_8N_5O_3Cl$ (269.7) Ber. C 40.08 H 2.99 N 25.98 Gef. C 40.08 H 3.20 N 25.91

¹⁵⁾ W. Pfeiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. 94, 1 (1961).

¹⁶⁾ B. Roth, J. M. Smith jr. und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. 73, 2866 (1951).

N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-pyrimidinyl-(4)]-pyridiniumbetain: 0.55 g **28** werden in 8 ccm Wasser aufgeschlämmt, schwach erwärmt und so lange mit Natriumcarbonat versetzt, bis der pH-Wert 8—9 beträgt. Nach mehrstäg. Belassen bei Raumtemp. wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet (0.4 g). Aus 35 ccm Wasser kommen 0.15 g gelbe Kristalle vom Schmp. ab 200° (Zers.).

$C_9H_7N_5O_3 \cdot H_2O$ (251.2) Ber. C 43.03 H 3.61 N 27.88 Gef. C 43.26 H 3.62 N 27.88

N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(4)]-pyridiniumchlorid (**29**): 0.5 g **4** werden in 7 ccm absol. Pyridin unter gelindem Erwärmen gelöst und dann kurz zum Sieden erhitzt. Vom ausgefallenen Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.7 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 200—202° (Zers.).

$C_{10}H_{10}N_5O_3Cl$ (283.7) Ber. C 42.34 H 3.56 N 24.69 Gef. C 42.33 H 3.82 N 24.50

N-[5-Nitro-2-dimethylamino-pyrimidinyl-(4)]-pyridiniumchlorid (**30**): 0.5 g **9** werden in 5 ccm absol. Pyridin unter schwachem Erwärmen gelöst und dann kurz zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit absol. Äther gewaschen und getrocknet: 0.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 163—164°.

$C_{11}H_{12}N_5O_3Cl$ (281.7) Ber. C 46.89 H 4.29 N 24.87 Gef. C 46.62 H 4.48 N 24.91

N-[5-Nitro-2-oxo-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)]-pyridiniumbetain (**31**): 1.0 g 4-Chlor-5-nitro-uracil (**3**)⁴ in 5 ccm absol. Dimethylformamid wird mit 2 ccm absol. Pyridin versetzt und bis zur Bildung eines Niederschlags auf 80° erwärmt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet (1 g). Aus 30 ccm Wasser 0.8 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 251° (Zers.).

$C_9H_6N_4O_4$ (234.2) Ber. C 46.16 H 2.58 N 23.93 Gef. C 46.44 H 2.29 N 24.18

N-[5-Nitro-2-oxo-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)]-β-picoliniumbetain (**32**): Wie vorstehend aus 1.0 g **3** und 1 ccm absol. β-Picolin in 5 ccm absol. Dimethylformamid. Aus 45 ccm Wasser 0.75 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. ab 260° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4O_4$ (248.2) Ber. C 48.39 H 3.25 N 22.57 Gef. C 48.33 H 3.29 N 22.24

N-[5-Nitro-2-oxo-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)]-γ-picoliniumbetain (**33**): Wie vorstehend aus 1.0 g **3** und 1.5 ccm absol. γ-Picolin in 5 ccm absol. Dimethylformamid. Aus 120 ccm Wasser (mit Aktivkohle) 0.75 g gelbe Kristalle vom Schmp. ab 240° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4O_4$ (248.2) Ber. C 48.39 H 3.25 N 22.57 Gef. C 48.67 H 3.29 N 22.82

N-[5-Nitro-2-oxo-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(4)]-pyridiniumbetain (**34**): Wie vorstehend aus 0.5 g **2** und 1 ccm absol. Pyridin in 4 ccm absol. Dimethylformamid. Aus Wasser 0.45 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 260° (Zers.).

$C_{10}H_8N_4O_4$ (248.2) Ber. C 48.39 H 3.25 N 22.57 Gef. C 48.33 H 3.29 N 22.24

5-Nitro-2-amino-4-hydroxy-6-oxo-dihydropyrimidin (**35**)¹⁷: 1.0 g **28** wird in 15 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen der Niederschlag gesammelt, gewaschen und getrocknet (0.55 g). Zur Reinigung wird aus verd. Lauge mit *n* H₂SO₄ in der Hitze umgefällt. Ausb. 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. > 350°. Die Substanz wird papierchromatographisch in mehreren Systemen mit authent. Material identifiziert.

5-Nitro-2-amino-4-hydroxy-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (**36**)

a) 0.85 g **29** werden in 10 ccm Wasser 5 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Abkühlen der Niederschlag abgesaugt und getrocknet (0.5 g). Aus 50 ccm Wasser (mit Aktivkohle) kommen 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 300—302° (Zers.).

¹⁷) W. Traube, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2551 (1893).

b) 3.0 g **4** werden in 30 ccm *n* NaOH 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und dann mit 2*n* HCl angesäuert. Der Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (1.8 g). Aus 180 ccm sehr verd. Salzsäure (mit Aktivkohle) 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 297° (Zers.). Keine Depression mit Substanz nach a).

C₅H₆N₄O₄ (186.1) Ber. C 32.26 H 3.25 N 30.10 Gef. C 32.27 H 3.43 N 29.77

5-Nitro-2-amino-4-methoxy-6-oxo-dihydropyrimidin (37): 0.4 g **5** werden in 100 ccm absol. Methanol mit 5 ccm absol. Pyridin versetzt und dann 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird abgesaugt und getrocknet (0.38 g). Aus Wasser kommen 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 274° (Zers.).

C₅H₆N₄O₄ (186.1) Ber. C 32.26 H 3.25 N 30.10 Gef. C 32.17 H 3.55 N 30.12

*5-Nitro-2-amino-4-methoxy-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (38)*²⁾: 1.2 g **4** werden in 25 ccm absol. Methanol nach Zugabe von 5 ccm absol. Pyridin 50 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt anschließend zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 20 ccm Methanol um. Ausb. 0.6 g zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 214–216°. Lit.²⁾: 215–218°. Keine Depression.

5-[5-Nitro-2-dimethylaminopyrimidinyl-(4)-amino]-Δ^{2,4}-pentadienal-[α-pyridylimid] (39): 1.5 g **30** in 20 ccm absol. Äthanol werden mit 1.1 g α-Amino-pyridin versetzt und kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich ein roter Niederschlag ab, der im Vak.-Exsikkator getrocknet wird (0.85 g). Aus Chloroform: 0.3 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 154–156° (Zers.).

C₁₆H₁₇N₇O₂ (339.4) Ber. C 56.63 H 5.05 N 28.90 Gef. C 56.18 H 5.27 N 28.94

5-Nitro-2-dimethylamino-4-äthoxy-pyrimidin (40)

a) 3.0 g **9** werden in einer Lösung von 0.48 g Natrium in 20 ccm Äthanol 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt und im Vak.-Exsikkator getrocknet (2.6 g). Nach Hochvak.-Sublimation bei 80°: 1.9 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 104–106°.

b) 2.2 g **30** werden in 5 ccm wasserfreiem Äthanol 90 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Kühlen über Nacht wird abgesaugt und getrocknet (0.7 g). Anschließend sublimiert man bei 80° i. Hochvak. Ausb. 0.5 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 104–106°.

C₈H₁₂N₄O₃ (212.2) Ber. C 45.27 H 5.70 N 26.41 Gef. C 45.01 H 5.75 N 26.12

[152/66]