

Hellmut Bredereck, Gerhard Simchen und Antonio A. Santos<sup>1)</sup>

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, IX<sup>2)</sup>

## Synthesen und Reaktionen von 4.6-disubstituierten Pyrimidin-aldehyden-(5)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 5. November 1966)

Die Umsetzung von Dihydroxy-pyrimidinen mit Vilsmeier-Reagentien führt im Falle des Uracils zu einer Ringaufspaltung (1), im Falle von 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidinen (2) zu einer Formylierung in 5-Stellung (3). Die Hydrochloride 3 der erhaltenen 5-Dimethylaminomethylen-Verbindungen lassen sich mit  $\text{POCl}_3$ /Dimethylanilin in die 4.6-Dichlorpyrimidin-aldehyde-(5) (6) überführen, deren Cl-Atome durch nucleophile Agentien leicht substituiert werden können (7–11). Die so dargestellten 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidin-aldehyde-(5) (in Form von 3) bilden mit Malonester 7H-Pyrano[2.3-d]pyrimidine (12).

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Nucleophilie substituierter Pyrimidine beschäftigten wir uns mit der Synthese von Pyrimidin-aldehyden-(5) durch Formylierung von Pyrimidinen unterschiedlichen nucleophilen Potentials mit Vilsmeier-Reagentien.

Bereits früher konnte gezeigt werden, daß in einigen besonders stark aktivierten Pyrimidin-Abkömmlingen, wie 1.3-Dimethyl-barbitursäure<sup>3)</sup> oder 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil<sup>4–6)</sup> das H-Atom der 5-Stellung bei Umsetzungen mit Formamid, Thioformamid, Ameisensäure-essigsäure-anhydrid oder Dimethylformamidchlorid durch die Formyl-Gruppe substituiert wird. Über Formylierungsreaktionen von Derivaten des Pyrimidins, in denen die Ring-N-Atome nicht alkyliert sind, ist bisher nur wenig bekannt.

Wiley und Yamamoto<sup>7)</sup> erhielten aus 2.4.6-trisubstituierten Pyrimidinen durch Reimer-Tiemann-Synthese Pyrimidin-aldehyde-(5) mit 13–42% Ausb., auch Uracil ließ sich hierbei mit 18% Ausb. zu dem entsprechenden 5-Aldehyd umsetzen.

Bessere Ergebnisse erzielte Hull<sup>8)</sup> bei Umsetzungen 2.6-disubstituierter 4-Hydroxy-pyrimidine mit Chloral.

<sup>1)</sup> A. A. Santos, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1966.

<sup>2)</sup> VIII. Mitteil.: H. Bredereck und W. Baumann, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>3)</sup> H. Bredereck, R. Gompper, F. Effenberger, K. H. Popp und G. Simchen, Chem. Ber. 94, 1241 (1961).

<sup>4)</sup> W. Pfeleiderer und G. Strauss, Liebigs Ann. Chem. 612, 173 (1958).

<sup>5)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger und R. Sauter, Chem. Ber. 95, 2049 (1962).

<sup>6)</sup> G. Simchen, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

<sup>7)</sup> R. H. Wiley und Y. Yamamoto, J. org. Chemistry 25, 1906 (1960).

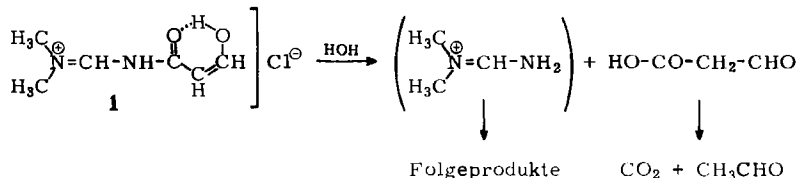
<sup>8)</sup> R. Hull, J. chem. Soc. [London] 1957, 4845.

Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß für elektrophile Substitutionsreaktionen mindestens zwei Substituenten mit +M-Effekt in den Stellungen 2 und 4 bzw. 4 und 6 vorhanden sein müssen<sup>9)</sup>.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wandten wir uns Hydroxy-pyrimidinen zu. Im Uracil, das als 2.6-Dioxo-tetrahydro-pyrimidin vorliegt<sup>10)</sup>, ist für die Erhöhung der Elektronendichte am C-5-Atom lediglich das freie Elektronenpaar eines Lactam-N-Atoms (am N-3) verantwortlich, dagegen ist das 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidin<sup>11)</sup> in der Nucleophilie seines C-5-Atoms einem Enol vergleichbar. In beiden Substanzen kommen für den elektrophilen Angriff von Vilsmeier-Reagentien außer den C-5-Atomen die O-Atome der Carbonyl-Gruppe und die Ring-N-Atome in Frage.

Bei der Umsetzung von Uracil mit Dimethylformamidchlorid bzw. dem Dimethylformamid/Phosphoroxchlorid-Addukt in Dimethylformamid tritt erst in Gegenwart eines großen Überschusses an Dimethylformamid eine Reaktion ein. Nach einiger Zeit fällt ein in Wasser leichtlösliches Produkt aus (1). Zu dessen Strukturaufklärung trug bei, daß beim Erhitzen in Wasser vollständige Hydrolyse eintritt. Als Hydrolyseprodukte wurden isoliert bzw. nachgewiesen: Acetaldehyd als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon, CO<sub>2</sub>, Ammoniak und Dimethylamin in Form ihrer Hydrochloride. Aufgrund der Analyse (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und des IR-Spektrums, das u. a. eine breite OH-Bande mit maximaler Extinktion bei 2800/cm zeigt (innere H-Brücke) sowie der hydrolytischen Spaltung konnte es sich nur um *N,N*-Dimethyl-*N'*-[ω-hydroxy-acryloyl]-formamidinium-chlorid (1) handeln.

Für die Hydrolyse von 1 ergibt sich folgender Reaktionsverlauf:



Die Umsetzung des Uracils hatte somit zu einer Aufspaltung seines Ringes geführt.

Gold<sup>12)</sup> hatte die Aufspaltung von Cyanurchlorid durch Dimethylformamid zu Dimethyl-[3-dimethylamino-2-aza-allyliden]-ammoniumchlorid beschrieben. Die Möglichkeit einer analogen Uracil-Aufspaltung mit Dimethylformamidchlorid über die primäre Bildung von 2.6-Dichlor-pyrimidin konnte ausgeschlossen werden, da sich 2.6-Dichlor-pyrimidin mit Dimethylformamid unter vergleichbaren Bedingungen nicht umsetzt und bei der quantitativen Uracil-Aufspaltung 2 Mol Dimethylformamidchlorid pro Mol Uracil erforderlich sind. Wir nehmen an, daß der Angriff des Dimethylformamidchlorids an den beiden Ring-N-Atomen des Uracils erfolgt und daß — da dieser elektrophile Angriff in Abwesenheit von Dimethylformamid zu keinem erkennbaren Umsatz führt — es sich um eine Gleichgewichtsreaktion handelt. Das Dimethylformamid greift dann an der durch *N*-Formylierung aktivierten Carbo-

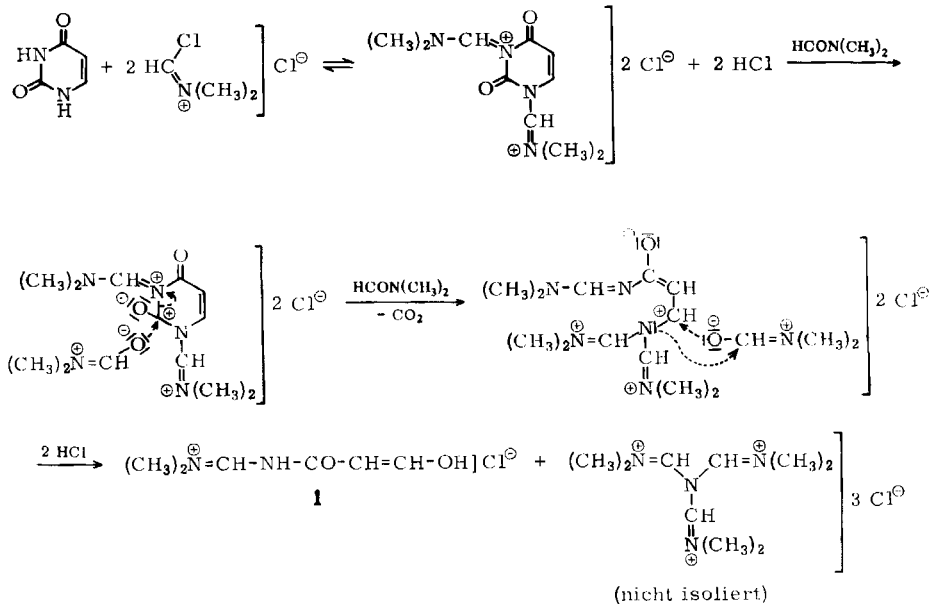
9) D. J. Brown, The Pyrimidines, S. 10, Interscience Publishers, J. Wiley and Sons, New York, London 1962.

10) G. S. Parry, Acta crystallogr. [Copenhagen] 7, 313 (1954).

11) D. J. Brown und T. Teitel, Austral. J. Chem. 17, 567 (1964).

12) H. Gold, Angew. Chem. 72, 956 (1960).

nyl-Gruppe in 2-Stellung nucleophil an, worauf Ringöffnung unter irreversibler Eliminierung von CO<sub>2</sub> erfolgt. Die Entwicklung von CO<sub>2</sub> während der Reaktion konnte nachgewiesen werden.



Uracil ist also unter den genannten Bedingungen wegen der zu geringen Nucleophilie des C-5-Atoms einer Formylierung in 5-Stellung nicht zugänglich.

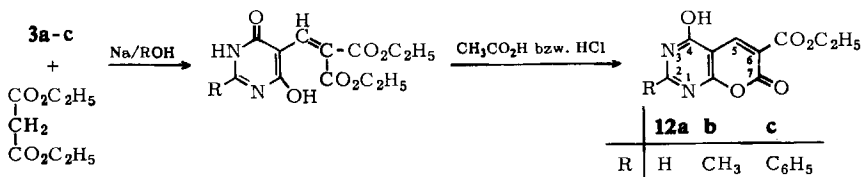
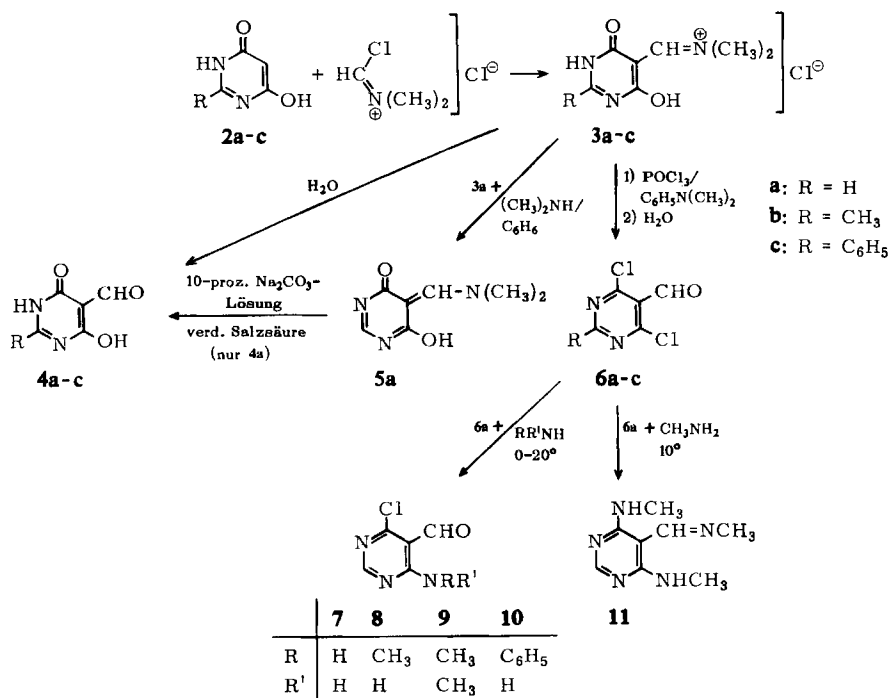
Setzt man dagegen 4-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidine (**2a–c**), deren Nucleophilie am C-5-Atom durch den +E-Effekt der 4-Hydroxy-Gruppe größer ist als die der Ring-N-Atome, mit Dimethylformamidchlorid um, so erhält man in exothermer Reaktion quantitativ die Hydrochloride **3a–c** der 4-Hydroxy-6-oxo-5-dimethylaminomethylen-5,6-dihydro-pyrimidine. Diese gehen bei der Hydrolyse mit Wasser leicht in die entsprechenden Pyrimidin-aldehyde-(5) (**4a–c**) über. Die erhaltenen Verbindungen bilden mit Phenylhydrazin die entsprechenden Phenylhydrazone. Aus dem Hydrochlorid **3a** erhielten wir nach Behandeln mit einer benzolischen Dimethylamin-Lösung eine bei 165° sinternde und bei 180–184° unter Zersetzung schmelzende Substanz, die sich nicht umkristallisieren ließ, jedoch mit Lauge ein Salz bildete, das beim Ansäuern in den 4-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-aldehyd-(5) (**4a**) überging. Wir nehmen an, daß es sich bei der Verbindung um die freie Base 4-Hydroxy-6-oxo-5-dimethylaminomethylen-5,6-dihydro-pyrimidin (**5a**) handelt.

## Reaktionen der 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidin-aldehyde-(5)

### a) Chlorierung

Von den zahlreichen Umsetzungsmöglichkeiten der 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidin-aldehyde-(5) erschien uns die Synthese der reaktionsfähigen Dichloraldehyde von besonderem Interesse. Um eine Chlorierung der Aldehyd-Gruppe zu vermeiden, setzten wir die Hydrochloride **3a–c** der Dimethylaminomethylen-Verbin-

dungen mit Phosphoroxychlorid/Dimethylanilin um und hydrolysierten anschließend mit Eiswasser. In guten Ausbeuten konnten wir die 4,6-Dichlor-pyrimidin-aldehyde-(5) (**6a–c**) isolieren. Die Halogenatome sind erwartungsgemäß leicht durch nucleophile Agentien zu substituieren. So setzte sich der 4,6-Dichlor-pyrimidin-aldehyd-(5) (**6a**) mit Ammoniak bzw. Aminen unter Austausch eines Cl-Atoms zu den entsprechenden 6-Chlor-4-amino-pyrimidin-aldehyden-(5) (**7–10**) um, im Falle des Ammoniaks bei Raumtemperatur, im Falle der übrigen Amine bei 0°. Bei 10° erhielten wir mit überschüssigem Methylamin in Benzol als Lösungsmittel einen Austausch beider Cl-Atome sowie eine Reaktion an der Aldehyd-Gruppe unter Bildung von 4,6-Bis-methylamino-5-methyliminomethyl-pyrimidin (**11**)<sup>13)</sup>.



<sup>13)</sup> Nach Abschluß unserer Arbeiten erhielten wir Kenntnis von der Veröffentlichung von W. Klotzer und M. Herberz [Mh. Chem. **96**, 1567 (1965), C. A. **64**, 3530 (1966)] über die Darstellung des 4,6-Dichlor-pyrimidin-aldehyds-(5) durch chlorierende Formylierung des 4-Hydroxy-6-oxo-pyrimidins.

### b) Synthese von Pyrano-pyrimidinen

Faßt man die 4-Hydroxy-6-oxo-dihydro-pyrimidin-aldehyde-(5) als pyrimidinyloge Salicylaldehyde auf, so liegt es nahe, durch Umsetzung mit Dicarbonsäureestern die Synthese von Pyrano-pyrimidinen zu versuchen. Trotz der gegenüber Salicylaldehyd stark abgeschwächten Nucleophilie der Hydroxy-Gruppe gelingt der Ringschluß der aus Malonester und den Dimethylimonomethyl-Verbindungen **3a–c** erhaltenen Kondensationsprodukte zu Pyrano-pyrimidinen (**12a–c**) leicht mit verd. Salzsäure oder Eisessig.

### Beschreibung der Versuche

#### Umsetzungen von Uracil

a) Mit *Dimethylformamidchlorid*: Unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß läßt man zu einer Lösung von 24.4 g absol. *Dimethylformamid* in 100 ccm absol. Benzol langsam eine Lösung von 12.0 g *Phosgen* in 19 ccm absol. Benzol tropfen, entfernt anschließend das Kühlbad, rührt das Gemisch 90 Min. bei Raumtemp. weiter, gibt schnell eine Aufschlammung von 6.0 g *Uracil* in 75 ccm absol. *Dimethylformamid* zu, bringt das Reaktionsgefäß in ein auf 70–80° vorgeheiztes Wasserbad, rührt 2 Stdn. bei dieser Temp., läßt über Nacht und anschließend 4 Stdn. im Kühlschrank stehen, filtriert das Reaktionsprodukt schnell ab, preßt es auf einen Tonteller und trocknet es in einem Exsiccator über Ätznatron und Phosphor-pentoxid i. Vak. Das Rohprodukt (3.8 g, Schmp. 158–159°) wird dreimal aus absol. *Dimethylsulfoxid* mit absol. Aceton umgefällt oder gründlich mit absol. Äther ausgewaschen.

Analyse für *N,N-Dimethyl-N'-(ω-hydroxy-acryloyl)-formamidinium-chlorid* (**1**):

$C_6H_{11}N_2O_2Cl$  (178.6) Ber. C 40.34 H 6.20 Cl 19.85 N 15.68  
Gef. C 39.89 H 6.08 Cl 19.60 N 15.60

b) Mit *Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid*: Zu der Lösung des Adduktes aus 23.4 g absol. *Dimethylformamid* in 95 ccm absol. Benzol und 15.5 g absol. *Phosphoroxychlorid* in 20 ccm absol. Benzol, das man wie unter a) darstellt, gibt man schnell die Aufschlammung von 6.0 g *Uracil* in 75 ccm absol. *Dimethylformamid*. Unter gelinder Wärmeentwicklung geht das *Uracil* in Lösung. Nach 2stdg. Rühren der Lösung bei 60° (Badtemp.) und 14 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemp. wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und wie unter a) beschrieben, behandelt. Ausb. 7.6 g **1** (80%), Schmp. 159–161°. Das während der Reaktion bei 60° entstehende Gas wird in *Barytwasser* eingeleitet, wobei eine Fällung von *Bariumcarbonat* eintritt.

#### Hydrolyse von **1**

a) Das beim Erhitzen von **1** mit *Wasser* entstehende Gas wird in einer mit äthanolischer *2,4-Dinitro-phenylhydrazin*-Lösung gefüllten Vorlage aufgefangen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Das erhaltene *2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Acetaldehyds* schmilzt bei 161–164° und gibt mit einer authent. Probe keine Schmp.-Depression (Lit.<sup>14</sup>): Schmp. 164°).

b) 0.15 g **1** werden im  $N_2$ -Strom mit verd. *KOH*-Lösung erhitzt, das gebildete Gas wird in *Barytwasser* aufgefangen, wobei *Bariumcarbonat* ausfällt, Ausb. 167 mg (quantitativ).

c) Die beim Erhitzen von **1** mit wäbr. *KOH*-Lösung entstehenden Gase werden in verd. wäbr. *Salzsäure* geleitet, die *HCl*-Lösung wird anschließend zur Trockne eingengt und der Rückstand mit Chloroform behandelt; hierbei bleibt *Ammoniumchlorid* ungelöst zurück. Die

<sup>14</sup>) F. Challenger und L. Klein, J. chem. Soc. [London] 1929, 1646.

Chloroform-Lösung wird bis zur Trockne eingengt, der Rückstand mit wäbr. KOH-Lösung erhitzt und das entweichende *Dimethylamin* durch Einleiten in eine äthanol. *Pikrinsäure-Lösung* als *Pikrat* gefällt; aus Äthanol Schmp. 158–160° (Lit.<sup>15)</sup>: 158–159°). Misch-Schmp. mit authent. Material ohne Depression.

*Hydrochlorid 3a* des *4-Hydroxy-6-oxo-5-dimethylaminomethylen-5,6-dihydro-pyrimidins*: Unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß läßt man eine Lösung von 6.9 g *Phosgen* in 16 ccm absol. Chloroform langsam zu einer Lösung von 10.2 g absol. *Dimethylformamid* in 25 ccm Chloroform tropfen, entfernt anschließend das Kühlbad und rührt bei Raumtemp. noch 1½ Stdn. Man gibt 5.0 g *4-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (2a)* langsam zu (damit die Wärmetönung nicht zu stark wird), erhitzt anschließend noch 2–3 Stdn. auf 50–60°, läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, filtriert den gebildeten Niederschlag rasch ab, wäscht mit absol. Chloroform und absol. Äther und trocknet i. Vakuumexsiccator über Ätznatron und Phosphorpentoxid. Ausb. 8.5 g (93%), Schmp. 230–231°.

$C_7H_{10}N_3O_2]Cl$  (203.6) Ber. C 41.28 H 4.95 Cl 17.41 N 20.64  
Gef. C 41.09 H 4.91 Cl 17.65 N 20.47

*Hydrochlorid 3b* des *4-Hydroxy-6-oxo-2-methyl-5-dimethylaminomethylen-5,6-dihydro-pyrimidins*: Aus 2.4 g *Phosgen* in 7 ccm absol. Chloroform, 3.6 g absol. *Dimethylformamid* in 15 ccm absol. Chloroform und 2.0 g *4-Hydroxy-6-oxo-2-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (2b)* erhält man nach Aufarbeiten, wie vorstehend beschrieben, 3.3 g (95%), Schmp. 200° (Zers.).

$C_8H_{12}N_3O_2]Cl$  (217.6) Ber. C 44.14 H 5.56 Cl 16.29 N 19.31  
Gef. C 43.80 H 5.30 Cl 16.06 N 19.12

*Hydrochlorid 3c* des *4-Hydroxy-6-oxo-5-dimethylaminomethylen-2-phenyl-5,6-dihydro-pyrimidins*: Aus 7.7 g *Phosgen* in 13.2 ccm absol. Chloroform, 11.4 g absol. *Dimethylformamid* in 45 ccm absol. Chloroform und 9.7 g *4-Hydroxy-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-pyrimidin (2c)* erhält man nach Aufarbeiten, wie bei *3a* beschrieben, jedoch unter 6stdg. Erwärmen auf 50°, 13.4 g (93%), Schmp. 200–210° (Zers.).

Eine stimmende Analyse wurde nicht erhalten. Die aus *3c* nach Hydrolyse erhaltene Verbindung *4e* ergab jedoch übereinstimmende Analysenwerte (s. u.).

*4-Hydroxy-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-aldehyd-(5) (4a)*: 2.0 g *3a* werden mit 20 ccm kaltem Wasser versetzt. Aus der Lösung fällt nach 5–10 Min. ein rotorangefarbener Niederschlag aus. Nach 5stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. (zur Vervollständigung der Hydrolyse) wird abfiltriert und gut mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 1.3 g, Schmp. 240–250° (Zers.); aus viel Wasser in Gegenwart von A-Kohle hellgelbe Kristalle, Schmp. 245–250° (Zers.), Ausb. 0.86 g (63%).

$C_5H_4N_2O_3$  (140.1) Ber. C 42.86 H 2.88 N 20.00 Gef. C 42.99 H 3.17 N 20.05

*Phenylhydrazon*: Aus 0.6 g *Phenylhydrazin* in 10 ccm 99-proz. Äthanol und 0.5 g *3a* (Eisbad) nach 9stdg. Reaktion bei Raumtemp. Ausb. 0.5 g, Schmp. 250–252° (Zers.). Aus Dimethylformamid oder Dimethylformamid/Wasser (3:1) Schmp. 254–257° (Zers.), Ausb. 0.4 g (71%).

$C_{11}H_{10}N_4O_2$  (230.2) Ber. C 57.38 H 4.38 N 24.34 Gef. C 57.31 H 4.32 N 24.02

*4-Hydroxy-6-oxo-2-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin-aldehyd-(5) (4b)*: Aus 1.0 g *3b* und 15 ccm Wasser, wie vorstehend beschrieben, Ausb. 0.65 g, Schmp. 225–240° (Zers.); aus 60° warmem Wasser Ausb. 0.58 g (80%), Schmp. 230–240° (Zers.) (Lit.<sup>7)</sup>: 300°).

$C_6H_6N_2O_3$  (154.1) Ber. C 46.75 H 3.93 N 18.17 Gef. C 46.31 H 4.15 N 18.22

<sup>15)</sup> G. Jerusalem, J. chem. Soc. [London] 1909, 1279.

*Phenylhydrazon*: Aus 1.5 g *Phenylhydrazin* in 25 ccm 99-proz. Äthanol und 1.5 g **3b**, wie bei **4a** beschrieben. Ausb. 1.6 g, Schmp. 200–220°, aus Dimethylformamid Ausb. 1.18 g (70%), Schmp. 215–220°.

$C_{12}H_{12}N_4O_2$  (244.3) Ber. C 59.00 H 4.96 N 22.94 Gef. C 59.04 H 5.43 N 22.85

*4-Hydroxy-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-pyrimidin-aldehyd-(5)* (**4c**): Aus 1.0 g **3c** und 15 ccm Wasser, wie bei **4a** beschrieben. Ausb. 0.75 g, Schmp. 340–348° (Zers.), aus Eisessig Ausb. 0.6 g (77%), Schmp. 340–345° (Zers.).

$C_{11}H_8N_2O_3$  (216.2) Ber. C 61.10 H 3.73 N 12.96 Gef. C 60.37 H 3.70 N 12.77

*Phenylhydrazon*: Aus 1.2 g *Phenylhydrazin* in 20 ccm 99-proz. Äthanol und 1.5 g **3c**, wie bei **4a** beschrieben, Ausb. 1.6 g, Schmp. 244–247° (Zers.), aus n-Propanol oder n-Propanol/Methanol (2:1) Ausb. 1.1 g (67%), Schmp. 246–247°.

$C_{17}H_{14}N_4O_2$  (306.3) Ber. C 66.65 H 4.61 N 18.29 Gef. C 66.68 H 4.75 N 18.03

*4-Hydroxy-6-oxo-5-dimethylaminomethylen-5,6-dihydro-pyrimidin* (**5a**): Zu der Suspension von 1.5 g **3a** in 15 ccm absol. Benzol (Eisbad) gibt man schnell eine Lösung von 39.1 g *Dimethylamin* in 158 ccm absol. Benzol, rührt unter Feuchtigkeitsausschluß 90 Min. unter Kühlung und 4 Stdn. bei Raumtemp., filtriert den Niederschlag rasch ab, befreit ihn durch Absaugen unter Feuchtigkeitsausschluß von anhaftendem Benzol, verreibt in absol. Chloroform, filtriert ab und wäscht gründlich mit absol. Chloroform und Äther. Ausb. 0.65 g, Schmp. 165° (Sintern), 180–184° (Zers.). Die Verbindung ist zersetzlich und schwerlöslich, sie konnte nicht umkristallisiert oder umgefällt werden, eine stimmende Analyse wurde daher nicht erhalten. Beim Behandeln mit 10-proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung bildet sich ein schwerlösliches Salz, das beim Ansäuern mit verd. Salzsäure den Aldehyd **4a** bildet, Schmp. 240–253° (Zers.) (papierchromatographisch identisch mit dem oben beschriebenen Aldehyd **4a**).

*4,6-Dichlor-pyrimidin-aldehyd-(5)* (**6a**): Zu 75.5 g frisch dest. *Phosphoroxychlorid* gibt man 1.2 ccm Wasser und anschließend schnell 2.8 g dest. *Dimethylanilin*. Nach dem Abkühlen gibt man 9.8 g **3a** auf einmal zu, erhitzt 17 Stdn. in einem vorher auf 120° erwärmten Ölbad und destilliert das Phosphoroxychlorid teilweise (damit der Rückstand beweglich bleibt) aus dem Reaktionsgemisch i. Vak. ab. Der Rückstand wird mit 70 ccm Chloroform und 50 g Eis 15–20 Min. unter Kühlung (Eisbad) kräftig gerührt, die wäbr. Phase abgetrennt und viermal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert. Nach Vereinigung der Chloroform-Extrakte werden diese mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zum Schluß mit Wasser gewaschen. Die wäbr. Schichten werden wiederum mit Chloroform extrahiert und aus den vereinigten Chloroform-Extrakten wird nach 1stdg. Trocknen über Natriumsulfat im Rotationsverdampfer das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wird mit n-Hexan aufgeköcht, die heiße Lösung vom unlöslichen, teerartigen Anteil schnell dekantiert und der Rückstand mehrmals mit siedendem n-Hexan extrahiert. Aus den vereinigten n-Hexan-Extrakten scheidet sich beim langsamen Abkühlenlassen gelbliche Nadeln ab. Ausb. 5.1 g, Schmp. 61–63°. Aus dem Filtrat erhält man nach Aufkochen mit A-Kohle und starkem Einengen weitere 0.4 g Schmp. 59–62°. Gesamtausb. 5.5 g (64%) (Lit.<sup>13</sup>): Schmp. 69–70°, aus Petroläther).

$C_5H_2Cl_2N_2O$  (177.0) Ber. C 33.93 H 1.14 Cl 40.06 N 15.83  
Gef. C 34.06 H 1.30 Cl 40.21 N 16.14

Die Verbindung läßt sich i. Hochvak. bei 50° sublimieren.

*4,6-Dichlor-2-methyl-pyrimidin-aldehyd-(5)* (**6b**): Aus 60.0 g frisch dest. *Phosphoroxychlorid* 1.2 ccm Wasser, 1.35 g dest. *Dimethylanilin* und 5.0 g **3b** erhält man, wie vorstehend beschrie-

ben, jedoch nach Auswaschen des nach Abdestillieren des Chloroforms erhaltenen Rückstandes mit n-Hexan und Sublimieren bei  $70^{\circ}/10^{-2}$  Torr, 1.9 g (43%), Schmp.  $103-105^{\circ}$ .

$C_6H_4Cl_2N_2O$  (191.0) Ber. C 37.72 H 2.11 Cl 37.12 N 14.67  
Gef. C 38.15 H 2.35 Cl 36.80 N 14.50

**4.6-Dichlor-2-phenyl-pyrimidin-aldehyd-(5) (6c):** 29.2 g frisch dest. *Phosphoroxchlorid*, 0.5 ccm Wasser, 0.85 g dest. *Dimethylamin* und 4.0 g **3c** werden, wie bei **6a** beschrieben, umgesetzt. Der nach Abdestillieren des Chloroforms erhaltene Rückstand wird mit siedendem Petroläther (hochsiedend) behandelt und die heiße Lösung von der unlöslichen zähviskosen Masse schnell dekantiert. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Nach Abkühlenlassen der Petrolätherlösung wird die ausgefallene gelbe pulvrige Substanz abfiltriert und gründlich mit n-Hexan gewaschen. Ausb. 1.8 g, Schmp.  $152-154^{\circ}$ . Aus der Mutterlauge können noch 0.8 g Substanz vom Schmp.  $151-153^{\circ}$  isoliert werden. Gesamtausb. 2.6 g (71%).

$C_{11}H_6Cl_2N_2O$  (253.1) Ber. C 52.20 H 2.39 Cl 28.02 N 11.07  
Gef. C 52.60 H 2.53 Cl 27.05 N 11.00

Die Verbindung kann bei  $160-170^{\circ}/10^{-2}$  Torr sublimiert werden.

**6-Chlor-4-amino-pyrimidin-aldehyd-(5) (7):** In die Lösung von 2.5 g **6a** in 70 ccm absol. Benzol leitet man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp.  $3\frac{3}{4}$  Stdn. trockenes  $NH_3$ -Gas ein, läßt 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert den gebildeten Niederschlag ab, engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein, wäscht die vereinigten Festprodukte gut mit Wasser und trocknet sie. Ausb. 2.0 g, Schmp.  $163-165^{\circ}$  (Zers.). Nach Sublimation bei  $90^{\circ}/10^{-2}$  Torr Ausb. 1.6 g (72%), Schmp.  $169^{\circ}$  (Zers.).

$C_5H_4ClN_3O$  (157.6) Ber. C 38.11 H 2.56 Cl 22.50 N 26.67  
Gef. C 38.06 H 2.58 Cl 22.43 N 26.82

**6-Chlor-4-methylamino-pyrimidin-aldehyd-(5) (8):** In eine auf  $0^{\circ}$  gekühlte Lösung von 1.0 g **6a** in 50 ccm absol. Äther gibt man eine auf  $0^{\circ}$  gekühlte Lösung von 0.352 g *Methylamin* in 2 ccm absol. Benzol, läßt 2-3 Stdn. bei  $0^{\circ}$ , anschließend 14 Stdn. bei Raumtemp. stehen, filtriert den farblosen Niederschlag ab, engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein, schlämmt die vereinigten Festprodukte in Wasser auf, filtriert ab und trocknet über Ätznatron und Phosphorpentoxid i. Vak. Ausb. 0.8 g, Schmp.  $153-157^{\circ}$ , nach Sublimation Ausb. 0.76 g (78%), Schmp.  $158-159^{\circ}$ .

$C_6H_6ClN_3O$  (171.6) Ber. C 42.00 H 3.53 Cl 20.66 N 24.49  
Gef. C 42.42 H 3.55 Cl 20.87 N 24.38

**6-Chlor-4-dimethylamino-pyrimidin-aldehyd-(5) (9):** Aus 1.0 g **6a** in 50 ccm absol. Äther und 0.51 g *Dimethylamin* in 3 ccm absol. Benzol, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 1.0 g, Schmp.  $139-142^{\circ}$ , nach Sublimation Ausb. 0.86 g (82%), Schmp.  $140-141^{\circ}$ .

$C_7H_8ClN_3O$  (185.6) Ber. C 45.29 H 4.35 Cl 19.10 N 22.64  
Gef. C 45.63 H 4.02 Cl 19.18 N 22.63

**6-Chlor-4-anilino-pyrimidin-aldehyd-(5) (10):** Aus 1.0 g **6a** in 50 ccm absol. Äther und 1.1 g dest. *Anilin* in 50 ccm absol. Äther, wie bei **8** beschrieben — jedoch nur 2stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. Ausb. 1.2 g, Schmp.  $95-98^{\circ}$ , aus n-Hexan Ausb. 1.1 g (83%), Schmp.  $99-101^{\circ}$ .

$C_{11}H_8ClN_3O$  (233.7) Ber. C 56.54 H 3.45 Cl 15.17 N 17.99  
Gef. C 56.79 H 3.58 Cl 15.14 N 17.66

**4.6-Bis-methylamino-5-methyliminomethyl-pyrimidin (11):** In die auf ca.  $10^{\circ}$  gekühlte Lösung von 1.0 g **6a** in 50 ccm absol. Benzol leitet man 3 Stdn. getrocknetes *Methylamin* unter Rühren



und Feuchtigkeitsausschluß ein, destilliert i. Vak. das Benzol bis zur Trockne ab und extrahiert den Rückstand mehrmals mit Äther. Ausb. 0.53 g, Schmp. 150—154°, aus absol. Äther Ausb. 0.32 g (32%), Schmp. 162—164°.

$C_8H_{13}N_5$  (179.2) Ber. C 53.61 H 7.31 N 39.08 Gef. C 53.46 H 7.22 N 39.13

*4-Hydroxy-7-oxo-6-äthoxycarbonyl-7H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (12a)*: Bei Raumtemp. gibt man zu der Lösung von 0.7 g Natrium in 70 ccm 99-proz. Äthanol 4.7 g dest. Malonsäure-diäthylester, rührt bei Raumtemp. 30 Min., gibt schnell 3.0 g **3a** zu, rührt 30 Min. bei Raumtemp., erhitzt 4 Stdn. unter Rückfluß und filtriert nach Abkühlen auf Raumtemp. ab. Der Niederschlag wird in 20 ccm Wasser aufgenommen, die Lösung unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure bis pH 4—5 angesäuert und 3 Stdn. im Eisbad stengelassen. Der gelbe Niederschlag, der evtl. erst nach Anreiben ausfällt, wird abfiltriert. Ausb. 2.5 g, Schmp. 208—212°. Nach Einengen des äthanolischen Filtrats zur Trockne und Zugeben von 10 ccm Wasser bilden sich zwei Schichten, die — ohne sie vorher zu trennen — mit verd. Salzsäure wieder auf pH 4—5 angesäuert werden. Nach Aufbewahren im Eisbad können weitere 0.1 g gelborangefarbene Kristalle abfiltriert werden, Schmp. 210—213°. Der gesamte Niederschlag (2.6 g) wird in warmem Methanol mit A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 1.82 g (53%) farblose Kristalle, Schmp. 214—215°.

$C_{10}H_8N_2O_5$  (236.2) Ber. C 50.86 H 3.42 N 11.86 Gef. C 50.48 H 3.61 N 12.05

*4-Hydroxy-6-oxo-2-methyl-5-[β,β-bis-äthoxycarbonyl-vinyl]-1,6-dihydro-pyrimidin*: In eine Lösung von 0.4 g Natrium in 40 ccm 99-proz. Äthanol und 2.7 g dest. Malonsäure-diäthylester gibt man bei Raumtemp. rasch 2.0 g **3b**, läßt 15 Stdn. stehen, filtriert den Niederschlag ab, nimmt ihn in 30 ccm Wasser auf, säuert die Lösung mit verd. Salzsäure unter Eiskühlung an, beläßt 2 Stdn. im Eisbad, saugt ab und wäscht mit Methanol und Äther. Ausb. 1.8 g, Schmp. 210—214° (Zers.), aus Äthanol/Wasser (2:1) Ausb. 1.5 g (55%), Schmp. 215—218° (Zers.).

$C_{13}H_{16}N_2O_6$  (296.3) Ber. C 52.70 H 5.45 N 9.45 Gef. C 52.94 H 5.79 N 9.60

*4-Hydroxy-7-oxo-2-methyl-6-äthoxycarbonyl-7H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (12b)*: 0.8 g des vorstehend beschriebenen Rohproduktes werden in 50 ccm Eisessig 4 Stdn. auf 90—95° und anschließend 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Von der geringen Menge des roten Niederschlages wird heiß abfiltriert und das Filtrat i. Vak. bei 60° zur Trockne eingengt. Ausb. 0.6 g hellgelbe Kristalle, Schmp. 210—214° (Zers.), aus Äthanol Ausb. 0.4 g (39%, bez. auf **3b**), Schmp. 220—223° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_2O_5$  (250.2) Ber. C 52.80 H 4.03 N 11.20 Gef. C 53.15 H 4.08 N 11.00

*4-Hydroxy-7-oxo-2-phenyl-6-äthoxycarbonyl-7H-pyrano[2.3-d]pyrimidin (12c)*: Aus 0.35 g Natrium in 40 ccm 99-proz. Äthanol, 2.3 g dest. Malonsäure-diäthylester und 2.0 g **3c** erhält man nach Aufarbeiten wie bei **12a** — jedoch nach 8stdg. Reaktionsdauer — 1.8 g, Schmp. 260—265° (Zers.), aus Eisessig Ausb. 1.2 g (53%), Schmp. 287—290°.

$C_{16}H_{12}N_2O_5$  (312.3) Ber. C 61.53 H 3.88 N 8.97 Gef. C 61.81 H 4.06 N 8.94

[468/66]