

Heinz Eilingsfeld, Manfred Patsch und Horst Scheuermann

Synthese von Pyrimidinen aus Malondiimidsäureestern

Aus dem Farbenforschungslaboratorium der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen am Rhein

(Eingegangen am 12. Januar 1968)

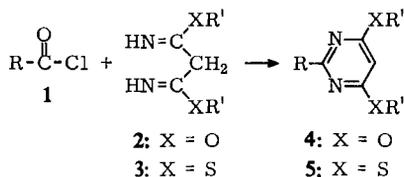
Malondiimidsäureester und Dithiomalondiimidsäureester (**2**, **3**) eignen sich als Ausgangsstoffe für eine einfache Pyrimidinsynthese. Mit Carbonsäurechloriden erhält man aus ihnen 2-substituierte 4,6-Bis-alkoxy- bzw. 4,6-Bis-alkylmercapto-pyrimidine (**4**, bzw. **5**).

Die wichtigsten Pyrimidinsynthesen verlaufen nach dem Schema $3(1.3) + 3(4.6)^1$. Verhältnismäßig selten wurde bislang das Bauprinzip $5(3.1) + 1(2)$ benutzt.

Aus Malonsäurediamid und Carbonsäureestern oder Carbonsäureamiden erhielten *Remfry*²⁾, *Hull*³⁾ und *Brown*⁴⁾ 4,6-Dihydroxy-pyrimidine. *Kenner et al.*⁵⁾ cyclisierten Malonsäurediamidin mit Ameisensäure- und Essigsäureester zu 4,6-Diamino-pyrimidinen. *McElvain*⁶⁾ konnte bei der Alkohololyse von Malondiimidsäureestern in geringer Ausbeute 4,6-Diäthoxy-2-äthoxycarbonylmethyl-pyrimidin isolieren.

Unser Interesse galt der Darstellung von 4,6-Bis-alkoxy- und 4,6-Bis-alkylmercapto-pyrimidinen, die aus den entsprechenden Chlorverbindungen mit Alkoholaten bzw. Mercaptiden darstellbar sind⁷⁾.

Um den nucleophilen Austausch zu umgehen, versuchten wir eine direkte Synthese der Pyrimidine durch Cyclisierung von Malondiimidsäureestern **2** bzw. Dithiomalondiimidsäureestern **3** mit Carbonsäurechloriden **1**. Die Synthese von Alkoxy- bzw. Alkylmercaptopyrimidinen **4** bzw. **5** ist auf diesem Wege, also nach dem $5 + 1$ -Schema tatsächlich möglich.



¹⁾ D. J. Brown, The pyrimidines, S. 31 f, Interscience Publishers, London-New York, 1962.

²⁾ F. G. P. Remfry, J. chem. Soc. [London] **99**, 610 (1911).

³⁾ R. Hull, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2214.

⁴⁾ D. J. Brown, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2312.

⁵⁾ G. W. Kenner, B. Lithgoe, A. R. Todd und A. Tozham, J. chem. Soc. [London] **1943**, 574.

⁶⁾ S. M. McElvain und Bryce E. Tate, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2760 (1951).

⁷⁾ l. c.¹⁾, S. 201 f.

Diese Pyrimidinsynthese läßt jedoch nicht die Variationsbreite der experimentellen Bedingungen zu, wie die formal analoge Triazinsynthese aus *S,S'*-Dialkyl-dithio-biureten und Carbonsäurechloriden⁸⁾. Die Reaktionsbedingungen sind durch die Instabilität der freien Malondiimidsäureester **2** bzw. Dithiomalondiimidsäureester **3** eingeschränkt. Aus diesem Grunde wurden die aus ihren Salzen in Freiheit gesetzten Imidsäureester bzw. -thioester nicht isoliert, sondern im Reaktionsgemisch sofort weiter umgesetzt.

In der Regel führt man Acylierung und Ringschluß bei Temperaturen um 0° durch. Die experimentellen Bedingungen für den Ringschluß der Imidsäureester **2** und Dithiomalondiimidsäureester **3** unterscheiden sich erwartungsgemäß nicht wesentlich.

Die Malondiimidsäureestersalze wurden nach üblichen Methoden dargestellt: Die Imidsäureester **2** aus Malodinitril unter den Bedingungen der Pinner-Synthese^{9,5)}, die Thioimidsäureester **3** durch Alkylierung von Dithiomalonsäurediamid.

Für die Überführung in die freien Basen sind tert. Amine am besten geeignet; als Lösungsmittel kann man u. a. halogenierte Kohlenwasserstoffe oder Aceton benutzen. In den Tabellen 1 und 2 sind einige Beispiele angegeben, die die Verwendbarkeit verschiedener Säurechloride demonstrieren.

Tab. 1. Dargestellte 2-substituierte 4.6-Bis-alkoxy-pyrimidine



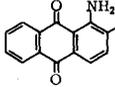
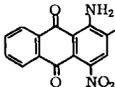
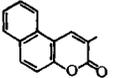
Nr.	R	R	% Ausb.	Schmp. (umkrist. aus)
4a	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	75	69–71° (Äthanol)
4b	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	82	107–108° (Essigester)
4c	ClCH ₂	C ₂ H ₅	71	Sdp. _{0.1} 82–85°
4d	C ₆ H ₅ -CH=CH-	C ₂ H ₅	94.5	68–70° (Äthanol)
4e	4-O ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=CH-	C ₂ H ₅	95	95–97° (Äthanol)
4f		C ₂ H ₅	89.5	114–116° (Äthanol)
4g		C ₂ H ₅	88	163–164° (Äthanol)
4h		C ₂ H ₅	82	236–240°
4i	C ₂ H ₅ O ₂ C-	C ₂ H ₅	45	Sdp. _{0.1} 116–120°

⁸⁾ H. Eilingsfeld und H. Scheuermann, Chem. Ber. **100**, 1874 (1967).

⁹⁾ A. Pinner, Die Iminoäther und Stickstoffderivate, Verlag R. Oppenheim, Berlin 1892.

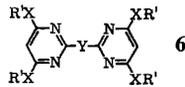
Tab. 2. Dargestellte 2-substituierte 4,6-Bis-alkylmercapto-pyrimidine

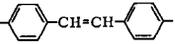


Nr.	R	R'	% Ausb.	Schmp. (umkrist. aus)
5a	C ₆ H ₅	CH ₃	89	81–82° (Methanol)
5b	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	79	119–120° (Äthanol)
5c	4-Cl–C ₆ H ₄	CH ₃	86	149–150° (Äthanol)
5d	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	83	119–121° (Äthanol)
5e	C ₆ H ₅ OCH ₂	CH ₃	72	83–84° (Äthanol)
5f	C ₆ H ₅ –CH=CH–	CH ₃	63	70–72° (Äthanol)
5g		CH ₃	64	156–157° (Äthanol)
5h		CH ₃	54	257–258° (Dimethylformamid)
5i		CH ₃	85	316–318° (Dimethylformamid)
5j		CH ₃	53	228–230° (<i>o</i> -Dichlorbenzol)

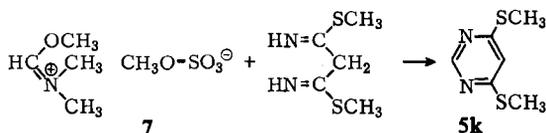
Mit Dicarbonsäuredichloriden erhält man Bis-pyrimidine 6 (vgl. Tab. 3).

Tab. 3. Dargestellte Bis-pyrimidine

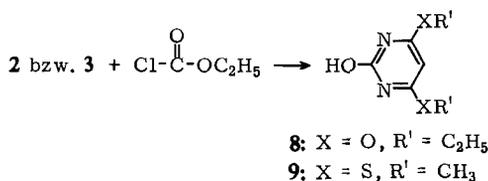


Nr.	X	Y	R'	% Ausb.	Schmp. (umkrist. aus)
6a	O		C ₂ H ₅	55	186–187° (Dimethylformamid)
6b	S		CH ₃	96	274–275° (Dimethylformamid)
6c	S		CH ₃	90	282–284° (Dimethylformamid)

Zur Herstellung der Grundkörper ($R = H$) benützt man als Formylierungsreagens am besten quartäre Formimidsäureester, die man aus Dimethylformamidchlorid und Alkoholen oder durch Alkylierung von Dimethylformamid gewinnt. Die Synthese des Dithiomalondiimidsäureesters **3** ($XR' = SCH_3$) und der Ringschluß zum Pyrimidin **5k** gelingt im Eintopfverfahren, wenn man Dithiomalonsäurediamid mit 3 Mol Alkylierungsmittel, z. B. Dimethylsulfat, in Dimethylformamid umsetzt. Der Überschuß an Alkylierungsmittel gibt mit Dimethylformamid den quartären Imidsäureester **7**, der mit **3** zum Dimethylmercaptopyrimidin **5k** cyclisiert.



Mit Chlorameisensäureester entstehen bei der Acylierung der Malondiimidsäureester 2-Hydroxy-pyrimidine **8** bzw. **9**.



Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Kernresonanzspektren wurden an einem 60 MHz-Gerät aufgenommen (TMS innerer Standard).

4.6-Bis-äthoxy-2-[p-chlor-phenyl]-pyrimidin (4a): Zu einer Suspension von 46.0 g (0.2 Mol) *Malondiimidsäure-diäthylester-dihydrochlorid* in 300 ccm Methylenchlorid tropft man bei -30° eine Lösung von 91 g (0.7 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin*. Nach 10 Min. tropft man eine Lösung von 35.0 g (0.2 Mol) *p-Chlor-benzoylchlorid* in 100 ccm Methylenchlorid zu, läßt weitere 40 Min. bei -30° und 12 Stdn. bei Raumtemp. rühren. Dann wird auf 200 ccm Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Man engt i. Vak. bis zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit etwa 100 ccm konz. Salzsäure und filtriert vom Ungelösten ab. Aus dem Filtrat fällt man **4a** mit Wasser. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. $69-70^\circ$, Ausb. 33.5 g (75%).

$C_{14}H_{15}ClN_2O_2$ (278.7) Ber. C 60.33 H 5.42 Cl 12.72 N 10.05 O 11.48

Gef. C 60.6 H 5.5 Cl 12.4 N 10.1 O 11.7

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.40$ ppm (t), 4.42 (q), 5.88 (s), 7.9 (m), 6 : 4 : 1 : 4.

Analog wurden die Verbindungen in Tab. 4 dargestellt,

4.6-Bis-äthoxy-2-[4-nitro-1-amino-anthracinonyl-(2)]-pyrimidin (4h): Unter starkem Rühren tropft man bei -30° eine Lösung von 91.0 g (0.7 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin* in 100 ccm Methylenchlorid zu einer Suspension von 66.0 g (0.2 Mol) *4-Nitro-1-amino-anthracinon-carbonsäure-(2)-chlorid* und 46.0 g (0.2 Mol) *Malondiimidsäure-diäthylester-dihydrochlorid* in

600 ccm Methylenchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stde. bei -30° , dann 48 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, dann mit 350 ccm Wasser versetzt, auf 5° gekühlt und abgesaugt. Man isoliert 71.4 g (82%) **4h**. Schmp. $236-240^{\circ}$.

$C_{22}H_{16}N_4O_6$ (432.4) Ber. C 61.10 H 3.74 N 12.96 O 22.20
Gef. C 60.1 H 4.2 N 12.6 O 22.7

Tab. 4. Weitere dargestellte Pyrimidine **4** (Schmpp. und Ausbb. siehe Tab. 1)

4.6-Bis-äthoxy-	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse				
		C	H	Cl	N	O
-2-chlormethyl- pyrimidin (4c)	$C_9H_{13}ClN_2O_2$ (216.7)	Ber. 49.88 Gef. 50.0	6.05 6.2	16.37 16.2	12.93 13.1	14.77 14.0
-2-[β -phenyl-vinyl]- pyrimidin (4d)	$C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.3)	Ber. 71.09 Gef. 70.6	6.71 6.8	—	10.36 9.6	11.84 12.3
-2-[β -(4-nitro-phenyl)- vinyl]-pyrimidin (4e)	$C_{16}H_{17}N_3O_4$ (315.3)	Ber. 60.94 Gef. 60.6	5.93 5.5	—	13.33 12.5	20.30 20.8
-2-[5-nitro-furyl-(2)]- pyrimidin (4f)	$C_{12}H_{13}N_3O_5$ (279.3)	Ber. 51.61 Gef. 51.5	4.69 4.6	—	15.05 14.2	28.65 29.4
-2-[β -(5-nitro-furyl-(2)- vinyl)-pyrimidin (4g)	$C_{14}H_{15}N_3O_5$ (305.3)	Ber. 55.08 Gef. 55.6	4.95 5.4	—	13.77 13.3	26.20 26.9
-2-äthoxycarbonyl- pyrimidin (4i)	$C_{11}H_{16}N_2O_4$ (240.3)	Ber. 54.98 Gef. 54.8	6.72 7.0	—	11.66 11.8	26.64 25.8

4.6-Bis-methoxy-2-[p-chlor-phenyl]-pyrimidin (4b): 20.3 g (0.1 Mol, berechnet auf Methoxy-gruppengehalt) *Malondiimidsäure-dimethylester-dihydrochlorid* werden in 150 ccm Methylenchlorid suspendiert. Bei -40° tropft man 45 g (0.35 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin* in 50 ccm Methylenchlorid zu und rührt 10 Min. weiter. Dann gibt man nach und nach eine Lösung von 17.6 g (0.1 Mol) *p-Chlor-benzoylchlorid* in 50 ccm Methylenchlorid zu, rührt 1 Stde. bei -40° , 1 Stde. bei -10° , weitere 24 Stdn. bei Raumtemp., hydrolysiert mit 200 ccm *Wasser*, trennt die organische Phase ab und trocknet sie über Natriumsulfat. Im Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel abdestilliert, der erhaltene Rückstand mit konz. Salzsäure behandelt und filtriert. Beim Verdünnen mit Na_2CO_3 -Lösung fällt **4b** aus. Ausb. 21 g (82%), Schmp. $107-108^{\circ}$ (aus Essigester).

$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (250.7) Ber. C 57.49 H 4.43 Cl 14.15 N 11.17 O 12.76
Gef. C 57.4 H 4.4 Cl 15.4 N 10.9 O 12.5

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.01$ ppm (s), 5.94 (s), 7.9 (m) 6 : 1 : 4.

Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid (3·2HJ, $R' = CH_3$): Der Suspension von 134 g (1 Mol) *Dithiomalonsäurediamid* in 400 ccm Methylglykol werden bei $20-25^{\circ}$ innerhalb von 20 Min. 312.4 g (2.2 Mol) *Methyljodid* zugesetzt. Es wird 8 Stdn. bei $20-25^{\circ}$ nachgerührt und dann auf $0-5^{\circ}$ abgekühlt. Nach langsamer Zugabe von 400 ccm Isobutylalkohol und 30 Min. Rühren bei $0-5^{\circ}$ wird der farblose Niederschlag abgesaugt, mit Isobutylalkohol gewaschen und getrocknet. Ausb. 425 g (86%) des *Adduktes aus 3·2HJ und Methylglykol*, Schmp. $119-121^{\circ}$.

$C_5H_{12}N_2S_2J_2 \cdot C_3H_8O_2$ (494.2) Ber. C 19.46 H 4.08 J 51.3 N 5.68 S 12.99
Gef. C 19.1 H 4.2 J 53.0 N 5.8 S 12.7

1 stdg. Ausrühren der Additionsverbindung bei 0–5° in Aceton liefert die methylglykol-freie Verbindung, Schmp. 161–162°.

$C_5H_{12}N_2S_2$]2J (418.1) Ber. C 14.56 H 2.84 J 60.60 N 6.70 S 15.30
Gef. C 14.5 H 2.8 J 62.0 N 6.8 S 14.9

Dithiomalondiimidsäure-dibenzylester-dihydrobromid (3·2HBr, R' = C₆H₅CH₂): 134 g (1 Mol) *Dithiomalonsäurediamid* werden in 400 ccm Methylglykol suspendiert, daraufhin 376.2 g (2.2 Mol) *Benzylbromid* zugesetzt und das Gemisch 5 Stdn. auf 35–40° erwärmt. Nach Abkühlen auf 0–5° werden 400 ccm Aceton zugegeben und nach 30 Min. Rühren bei 0–5° abgesaugt. Ausb. 267 g (56%) farblose Kristalle, Schmp. 168–169°.

$C_{17}H_{20}N_2S_2$]2Br (476.3) Ber. C 42.96 H 4.20 Br 33.56 N 5.86 S 13.42
Gef. C 42.4 H 4.6 Br 34.2 N 6.2 S 12.8

4.6-Bis-methylmercapto-2-phenyl-pyrimidin (5a): Zur Suspension von 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* in 100 ccm Aceton gibt man bei –10° 10.1 g (0.1 Mol) *Triäthylamin*, rührt 20 Min. bei –10° nach und gibt dann gleichzeitig 7 g (0.05 Mol) *Benzoylchlorid* und 5 g (0.05 Mol) *Triäthylamin* hinzu. Daraufhin wird noch 1 Stde. bei –10°, 1 Stde. bei Raumtemp. und 3 Stdn. bei 35–40° nachgerührt. Nach dem Abkühlen werden 200 ccm Wasser zugesetzt, nach wenigen Min. der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 11.1 g (89%) farblose Kristalle, Schmp. 81–82° (aus Methanol).

$C_{12}H_{12}N_2S_2$ (248.4) Ber. C 58.00 H 4.88 N 11.31 S 25.81
Gef. C 58.4 H 5.0 N 11.1 S 25.4

Analog diesem Verfahren wurden die in Tab. 5 verzeichneten Verbindungen synthetisiert.

Tab. 5. Weitere dargestellte Pyrimidine 5 (Schmpp. und Ausbb. s. Tab. 2)

4.6-Bis-methylmercapto-	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse					
		C	H	Cl	N	O	S
-2-[4-chlor-phenyl]-pyrimidin (5c)	$C_{12}H_{11}ClN_2S_2$ (282.8)	Ber. 51.00 Gef. 51.3	3.92 4.1	12.52 12.9	9.90 9.7	—	22.66 22.3
-2-[2.4-dichlor-phenyl]-pyrimidin (5d)	$C_{12}H_{10}Cl_2N_2S_2$ (317.3)	Ber. 45.40 Gef. 45.2	3.18 3.3	22.39 21.9	8.83 8.6	—	20.20 19.9
-2-phenoxy-methyl-pyrimidin (5e)	$C_{13}H_{14}N_2OS_2$ (278.4)	Ber. 56.11 Gef. 56.0	5.7 5.0	—	10.06 9.8	5.77 6.0	22.99 22.2
-2-[β-phenyl-vinyl]-pyrimidin (5f)	$C_{14}H_{14}N_2S_2$ (274.4)	Ber. 61.26 Gef. 61.6	5.13 5.4	—	10.27 10.1	—	23.34 23.3
-2-[5-nitro-furyl-(2)]-pyrimidin (5g)	$C_{10}H_9N_3O_3S_2$ (283.3)	Ber. 42.37 Gef. 42.5	3.20 3.3	—	14.86 14.9	16.95 16.8	22.62 22.3

4.6-Bis-methylmercapto-2-[1-amino-anthrachinonyl-(2)]-pyrimidin (5h): Bei –10° trägt man in 100 ccm *N-Methyl-pyrrolidon-(2)* 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* ein. Nach Zugabe von 10.1 g (0.1 Mol) *Triäthylamin* rührt man 1/2 Stde. bei –10° nach und gibt dann 14.6 g (0.05 Mol) *3.4-Phthaloyl-isatosäureanhydrid* zu. Es wird 1/2 Stde. bei –10°, 1 Stde. bei Raumtemp. und 3 Stdn. bei 65–70° nachgerührt. Nach Abkühlen auf 10° werden 100 ccm Wasser zugegeben, der Niederschlag abgesaugt, mit Methanol und Wasser gut gewaschen und getrocknet. Ausb. 10.6 g (54%) rote Kristalle, Schmp. 257 bis 258° (aus Dimethylformamid).

$C_{20}H_{15}N_3O_3S_2$ (393.5) Ber. C 61.04 H 3.85 N 10.68 O 8.13 S 16.30
Gef. C 61.7 H 4.0 N 10.6 O 8.5 S 16.0

4.6-Bis-methylmercapto-2-[4-nitro-1-amino-anthracinonyl-(2)]-pyrimidin (5i): Zu der Suspension von 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* in 250 ccm Aceton gibt man bei -15° 12.9 g (0.1 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin*. Nach $1/2$ stdg. Rühren bei -15° werden 16.5 g (0.05 Mol) *4-Nitro-1-amino-anthracinon-carbonsäure-(2)-chlorid* eingetragen und daraufhin 6.45 g Äthyl-diisopropyl-amin zugegeben. Das Gemisch wird noch 1 Stde. bei -10° , 1 Stde. bei 0° und 2 Stdn. bei $40-45^{\circ}$ gehalten. Nach Zugabe von 250 ccm Wasser wird auf 10° abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, mit Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 18.6 g (85%) rote Kristalle, Schmp. $316-318^{\circ}$ (aus Dimethylformamid).

$C_{20}H_{14}N_4O_4S_2$ (438.5) Ber. C 54.78 H 3.22 N 12.78 O 14.59 S 14.63
Gef. C 54.6 H 3.7 N 12.4 O 14.9 S 14.4

4.6-Bis-methylmercapto-2-[5.6-benzo-cumarinyl-(3)]-pyrimidin (5j): In das Gemisch aus 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* und 250 ccm Aceton tropft man bei -20° 12.9 g (0.1 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin*, rührt 10 Min. bei -20° nach und gibt dann gleichzeitig 12.9 g (0.05 Mol) *5.6-Benzo-cumarin-carbonsäure-(3)-chlorid* und 6.45 g (0.05 Mol) Äthyl-diisopropyl-amin zu und rührt noch 30 Min. bei etwa -20° , dann 1 Stde. bei Raumtemp. und 2 Stdn. bei $45-50^{\circ}$. Nach Abkühlen auf Raumtemp. werden 200 ccm Wasser zugegeben, nach wenigen Min. wird abgesaugt, der Niederschlag mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 9.7 g (53%) gelbliche Kristalle, Schmp. $228-230^{\circ}$ (aus *o*-Dichlorbenzol).

$C_{19}H_{14}N_2O_2S_2$ (366.5) Ber. C 62.27 H 3.86 N 7.64 O 8.73 S 17.50
Gef. C 62.0 H 3.8 N 7.7 O 8.5 S 16.9

4.6-Bis-benzylmercapto-2-phenyl-pyrimidin (5b): Zu 23.8 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dibenzylester-dihydrobromid* in 150 ccm Methylenchlorid gibt man bei -20° 15.1 g (0.15 Mol) *Triäthylamin*, rührt 10 Min. bei -20° nach und tropft dann innerhalb von 5 Min. 7.1 g (0.05 Mol) *Benzoylchlorid* zu. Dann wird 30 Min. bei -20° , 2 Stdn. bei $20-25^{\circ}$ sowie 1 Stde. bei $35-40^{\circ}$ nachgerührt, nach Zugabe von 150 ccm Wasser die Methylenchloridschicht abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand kristallisiert nach Zugabe von wenig Äthanol. Ausb. 15.8 g (79%) farblose Kristalle, Schmp. $119-120^{\circ}$ (aus Äthanol).

$C_{24}H_{20}N_2S_2$ (400.6) Ber. C 71.95 H 5.04 N 7.00 S 16.01
Gef. C 71.6 H 5.3 N 6.9 S 16.1

1.4-Bis-[4.6-bis-äthoxy-pyrimidinyl-(2)]-benzol (6a): Zur Suspension von 46 g (0.2 Mol) *Malondiimidsäure-diäthylester-dihydrochlorid* in 300 ccm Methylenchlorid tropft man bei -30° zuerst 91 g (0.7 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin* in 50 ccm Methylenchlorid, dann 20.3 g (0.1 Mol) *Terephthalsäuredichlorid* in 100 ccm Methylenchlorid zu, und rührt 2 Stdn. bei -30° , dann weitere 24 Stdn. bei Raumtemp. Man gibt 200 ccm Wasser zu, trennt die organische Phase ab, trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Methylenchlorid i. Vak. ab. Der feste Rückstand wird mit etwa 100 ccm konz. Salzsäure behandelt. Beim Verdünnen des Filtrats mit etwa 1 l Wasser fällt **6a** aus. Ausb. 22.5 g (55%), farblose Kristalle, Schmp. $186-187^{\circ}$ (aus Äthanol).

$C_{22}H_{26}N_4O_4$ (410.5) Ber. C 64.37 H 6.39 N 13.65 O 15.59
Gef. C 64.1 H 6.5 N 13.5 O 16.0

NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.41$ ppm (t), 4.43 (q), 5.92 (s), 8.55 (s), 12 : 8 : 2 : 4.

1.4-Bis-[4.6-bis-methylmercapto-pyrimidinyl-(2)]-benzol (6b): Zu 41.8 g (0.1 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* in 200 ccm Aceton gibt man bei -20° 38.7 g (0.3 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin*, rührt 10 Min. bei -20° und setzt dann 10.2 g (0.05 Mol)

Terephthalsäuredichlorid zu. Nach 2stdg. Rühren bei 15–20° und 3stdg. Erwärmen auf 40–45° werden 200 ccm Wasser zugegeben, der Niederschlag nach 1 Stde. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 20.1 g (96%) farblose Kristalle, Schmp. 274–275° (aus Dimethylformamid).

$C_{18}H_{18}N_4S_4$ (418.6) Ber. C 51.64 H 4.34 N 13.38 S 30.64
Gef. C 52.0 H 4.8 N 13.0 S 29.6

4,4'-Bis-[4,6-bis-methylmercapto-pyrimidinyl-(2)]-stilben (6c): Zu dem Gemisch aus 41.8 g (0.1 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* und 200 ccm Aceton gibt man bei –20° 30.3 g (0.3 Mol) *Triäthylamin*. Nach 10 Min. Rühren bei –20° werden 15.3 g (0.05 Mol) *Stilbendicarbonsäure-(4,4')-dichlorid* zugegeben. Daraufhin wird noch 2 Stdn. bei 0–5° und 2 Stdn. bei 35–40° gerührt. Nach Abkühlen auf 5° werden 250 ccm Wasser zugesetzt, der Niederschlag nach 30 Min. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 23.4 g (90%) gelbliche Kristalle, Schmp. 282–284° (aus Dimethylformamid).

$C_{26}H_{24}N_4S_4$ (520.8) Ber. C 59.95 H 4.64 N 10.75 S 24.66
Gef. C 60.0 H 5.0 N 10.5 S 24.0

4,6-Bis-methylmercapto-pyrimidin (5k)

a) Zu 50 ccm *Dimethylformamid* gibt man bei Raumtemp. rasch 6.3 g (0.05 Mol) *Dimethylsulfat*. Nach 2stdg. Rühren bei 35–40° wird auf –10° abgekühlt und innerhalb von 5 Min. mit 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid* versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei –10° werden 10 g (0.1 Mol) *Triäthylamin* zugesetzt. Man rührt noch 1 Stde. bei Raumtemp. und 3 Stdn. bei 40°, kühlt daraufhin auf 5° ab, gibt 100 ccm Wasser zu, saugt nach 30 Min. den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 7.5 g (87%) farblose Kristalle, Schmp. 52–53° (Lit.¹⁰): 52–54° (aus Methanol).

$C_6H_8N_2S_2$ (172.3) Ber. C 41.83 H 4.69 N 16.26 S 37.22
Gef. C 42.1 H 4.8 N 16.1 S 36.8

NMR (CDCl₃): δ = 2.52 ppm (s), 7.0 (s), 8.7 (s), 6 : 1 : 1.

b) Zu 13.4 g (0.1 Mol) *Dithiomalonsäure-diamid* in 100 ccm *Dimethylformamid* tropft man bei Raumtemp. 37.8 g (0.3 Mol) *Dimethylsulfat* und erwärmt dann 4 Stdn. auf 45–50°, kühlt anschließend auf –10° ab, setzt innerhalb von 10 Min. 20.1 g (0.2 Mol) *Triäthylamin* zu und rührt noch 30 Min. bei –10°, 1 Stde. bei 20–25° und 3 Stdn. bei 40°. Nach Zugabe von 250 ccm Wasser wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 13.1 g (76%) farblose Kristalle, Schmp. 50–52° (aus Methanol).

2-Hydroxy-4,6-bis-äthoxy-pyrimidin (8): Zur Suspension von 23.0 g (0.1 Mol) *Malondiimidsäure-diäthylester-dihydrochlorid* in 200 ccm Methylenchlorid tropft man bei –30° eine Lösung von 39 g (0.3 Mol) *Äthyl-diisopropyl-amin* in 50 ccm Methylenchlorid, rührt 10 Min. bei –30° nach und gibt dann 10.8 g (0.1 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* in 50 ccm Methylenchlorid während 30 Min. zu. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 Stde. bei –30°, dann 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt und auf 300 ccm Wasser gegossen. Man trennt die organische Phase ab, trocknet über Na₂SO₄ und engt i. Vak. ein. Ausb. 9.0 g (49%) farblose Kristalle, Schmp. 196–198° (aus Äthanol).

$C_8H_{12}N_2O_3$ (184.2) Ber. C 52.16 H 6.57 N 15.21 O 26.06
Gef. C 51.9 H 6.6 N 15.2 O 26.4

NMR (CDCl₃): δ = 1.38 ppm (t), 4.28 (q), 5.70 (s), 6 : 4 : 1.

¹⁰) H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins und C. C. Cheng, J. org. Chemistry **26**, 792 (1961).

2-Hydroxy-4.6-bis-methylmercapto-pyrimidin (9): Innerhalb von 10 Min. tropft man bei -5° 5.4 g (0.05 Mol) *Chlorameisensäure-äthylester* in das Gemisch aus 20.9 g (0.05 Mol) *Dithiomalondiimidsäure-dimethylester-dihydrojodid*, 100 ccm Aceton und 15.1 g (0.15 Mol) *Triäthylamin*. Man erwärmt 1 Stde. auf $25-30^{\circ}$ und 3 Stdn. auf $45-50^{\circ}$. Nach dem Abkühlen auf 5° gibt man 100 ccm Wasser sowie 25 ccm Eisessig zu und saugt nach 1 stdg. Rühren bei $0-5^{\circ}$ den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 4.5 g (48 %) farblose Kristalle, Schmp. $208-210^{\circ}$ (aus Wasser).

$C_6H_8N_2OS_2$ (188.3) Ber. C 38.27 H 4.29 N 14.88 O 8.50 S 34.06

Gef. C 38.5 H 4.5 N 14.6 O 9.0 S 33.7

[9/68]