

Thomas Kauffmann, Reinhard Nürnberg und Klaus Udluft

Hetarine, XIII¹⁾

Cine-Substitutionsreaktionen an 5-Halogen-pyrimidinen mit EA- (über 4.5-Dehydro-pyrimidin) und AE_a-Mechanismus

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 26. August 1968)

5-Halogen-pyrimidine mit Hal = Cl, Br reagieren mit Piperidin oder Diäthylamin oberhalb 100° zu den Cine-Substitutionsprodukten 4-Piperidino- bzw. 4-Diäthylamino-pyrimidin. Von den normalen Substitutionsprodukten konnte nur das 5-Diäthylamino-pyrimidin isoliert werden; falls 5-Piperidino-pyrimidin ebenfalls gebildet wurde, entzog es sich infolge großer Zersetzlichkeit dem Nachweis. — Untersuchungen über den Mechanismus der beobachteten Cine-Substitutionen (Abfangen der Hetarin-Zwischenstufe mit Anilin; Konkurrenzversuche) erlauben den Schluß, daß die Cine-Substitutionsprodukte aus 5-Brom-pyrimidin ausschließlich nach dem EA-Mechanismus²⁾ über 4.5-Dehydro-pyrimidin gebildet werden, während sie aus 5-Chlor-pyrimidin teils nach dem EA-Mechanismus und teils nach einem zweiten Mechanismus entstehen, bei dem es sich um einen anomalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE_a)²⁾ handeln dürfte. — Für 5-Chlor-pyrimidin wurde eine von 2-Chlor-1.1.3.3-tetraäthoxypropan ausgehende präparativ brauchbare Synthese ausgearbeitet (Ausb. 61 %).

1964 berichteten drei verschiedene Arbeitsgruppen über Cine-Substitutionen an 5-Halogen-pyrimidinen.

Kauffmann und Udluft^{4,9)} erhielten 4-Piperidino-pyrimidin bei der Einwirkung von Piperidin auf 5-Brom-pyrimidin. Schwan und Tieckelmann⁵⁾ beobachteten die Bildung von 5% 4-Amino-2-methyl-pyrimidin bei der Umsetzung von 5-Chlor-2-methyl-pyrimidin mit Kaliumamid in

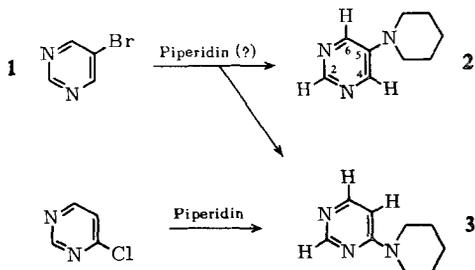
- 1) XII. Mitteil.: Th. Kauffmann, R. Nürnberg und R. Wirthwein, Chem. Ber. **102**, 1161 (1969), vorstehend.
- 2) In vorliegender Arbeit verwendete Abkürzungen³⁾: EA = Eliminierungs-Additions-Mechanismus, AE_n bzw. AE_a = normaler bzw. anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus.
- 3) Vgl. Th. Kauffmann, Angew. Chem. **77**, 557 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 543 (1965).
- 4) Th. Kauffmann, J. Hansen, K. Udluft und R. Wirthwein, Angew. Chem. **76**, 590 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 650 (1964).
- 5) Th. J. Schwan und H. Tieckelmann, J. org. Chemistry **29**, 941 (1964).

flüss. Ammoniak; weit bessere Ausbeuten an Cine-Substitutionsprodukten erhielten *van der Plas* und *Geurtsen*⁶⁾ bei entsprechenden Umsetzungen mit 5-Brom-4-hydroxy- sowie 5-Brom-4-methoxy-pyrimidin.

Diese Beobachtungen wiesen auf einen EA-Mechanismus²⁾ über unsubstituiertes bzw. substituiertes 4.5-Dehydro-pyrimidin als Zwischenstufe hin. Aus theoretischen Gründen³⁾ mußte jedoch auch ein anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE_a) ernsthaft in Betracht gezogen werden. In vorliegender Arbeit wird gezeigt, daß Cine-Substitutionen an 5-Halogen-pyrimidinen nach dem EA-Mechanismus über 4.5-Dehydro-pyrimidin sowie nach einem zweiten Mechanismus erfolgen.

1. Reaktion von 5-Brom-pyrimidin mit Piperidin sowie mit Lithium-piperidid/Piperidin

3-Halogen-pyridine (Hal = Cl, Br, J) reagieren in Diäthyläther bei 35° mit Lithium-piperidid in Gegenwart von Piperidin über die Zwischenstufe 3.4-Dehydro-pyridin zu 3- und 4-Piperidino-pyridin⁸⁾. Unter gleichen Bedingungen eingesetztes 5-Brom-pyrimidin (**1**) wurde bei der Aufarbeitung praktisch quantitativ zurückerhalten. Bei einer entsprechenden Umsetzung bei 80° in Benzol entstand dagegen in 7proz. Ausbeute 4-Piperidino-pyrimidin (**3**)⁹⁾. Bessere Ausbeuten (vgl. Tab. 1) an diesem Cine-Substitutionsprodukt wurden erzielt, als 5-Brom-pyrimidin mit überschüssigem Piperidin ohne Lösungsmittel auf 105° oder 180° erhitzt wurde⁹⁾.



Daß es sich bei dem erhaltenen Piperidino-pyrimidin — das auch beim Erhitzen von 4-Chlor-pyrimidin mit Piperidin mit 62% Ausbeute entstand — um das 4- (**3**) und nicht um das 5-Isomere (**2**) handelt, beweist das NMR-Spektrum. 5-Piperidino-pyrimidin (**2**) besitzt nur 2 Typen aromatisch gebundener H-Atome, deren Signale im Verhältnis 2 : 1 auftreten müßten.

⁶⁾ *H. C. van der Plas* und *G. Geurtsen*, *Tetrahedron Letters* [London] **1964**, 2093. — Kürzlich konnten *H. C. van der Plas* und Mitarbb.⁷⁾ zeigen, daß bei der Umsetzung von 6-Brom-4-tert.-butyl-5-deutero-pyrimidin mit KNH_2 in flüss. NH_3 bei -33° statt des erwarteten 6-Amino-4-tert.-butyl-5-deutero-pyrimidins nur 6-Amino-4-tert.-butyl-pyrimidin entsteht. Da unter den Reaktionsbedingungen an 6-Brom-4-tert.-butyl-5-deutero-pyrimidin kein D/H-Austausch erfolgt, schließen die Autoren, daß die Substitution des Bromatoms durch die Amino-Gruppe über 4-tert.-Butyl-5.6-dehydro-pyrimidin verläuft. Dieser Schluß ist nicht voll beweiskräftig, da der D/H-Austausch auch an der Zwischenstufe des AE_n-Mechanismus ($\text{KNH}_2/6\text{-Brom-4-tert.-butyl-5-deutero-pyrimidin-Addukt}$) erfolgen könnte, was allerdings wenig wahrscheinlich ist.

⁷⁾ *H. C. van der Plas*, *P. Smit* und *A. Koudijs*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 9.

⁸⁾ *Th. Kauffmann* und *F.-P. Boettcher*, *Chem. Ber.* **95**, 1528 (1962).

⁹⁾ *K. Udluft*, Versuche 1963/64 im Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt.

Tab. 1. Reaktion von 5-Brom-pyrimidin (1) mit Piperidin bzw. Lithium-piperidid/Piperidin

Base	Reaktionstemp.; Reaktionszeit	Molverhältnis Halogenid: Piperidin	Ausbeute an 4-Piperidino- pyrimidin (3)	
			% bez. auf eingesetztes Halogenid	% bez. auf umgesetztes Halogenid
Piperidin	180° (Autoklav); 24 Stdn.	1 : 4.7	10	18
	105°; 16 Stdn.	1 : 5	26	28
Li-Piperidid/Piperidin (in Benzol)	80°; 4 Stdn.	Halogenid/ Li-Piperidid/ Piperidin = 1 : 3.3 : 2.6	7	nicht bestimmt

Das beobachtete NMR-Spektrum paßt gut auf **3** und schließt **2** aus. Das nicht aufgesplante Signal bei τ 1.43 (Integralwert 1) stammt vom 2-H. Ein Dublett bei τ 1.86 (1) ist in Analogie zum Pyridin¹⁰⁾ 6-H zuzuordnen (2-H des Pyridins τ 1.50¹⁰⁾). Die Kopplungskonstante $J_{56} = 5.5$ Hz stimmt dabei überein mit der Kopplungskonstante am 2. Dublett bei τ 3.54, das vom 5-H stammen dürfte (3-H des Pyridins τ 3.02¹⁰⁾). Deutlich zu erkennende Schultern im Dublett bei τ 3.54 weisen auf eine Kopplung mit benachbarten α -Protonen im Piperidin-Ring hin, deren Signal (Integralwert 4) bei τ 6.38 erscheint.

Bei den zu 4-Piperidino-pyrimidin führenden Umsetzungen entstand jeweils noch eine Piperidino-Verbindung, die bei der Gaschromatographie mit verschiedenen Säulen gleiche Retentionszeiten zeigte wie **3**, sich aber bei der Papierchromatographie (vgl. III. A. c im Versuchsteil) sowie durch ihre viel geringere Stabilität deutlich unterschied. Diese vorläufig als „Piperidinoverbindung X“ bezeichnete Substanz fiel frei von 4-Piperidino-pyrimidin an, als 5-Brom-pyrimidin in wäßr., CuSO₄-enthaltender Lösung mit Piperidin im Autoklaven auf 130° erhitzt wurde. Sie konnte in diesem Falle durch Säulenchromatographie als blaßgelbes, nicht ganz einheitliches Öl isoliert werden. Ihre Reindarstellung als freie Base oder Salz gelang noch nicht, da sie an der Luft bereits bei Raumtemperatur rasch unter Bildung von *N*-Formyl- und *N*-Acetyl-piperidin zerfällt. Vielleicht handelt es sich bei dieser Substanz um 5-Piperidino-pyrimidin (**2**); die rasche Zersetzung zu den beiden *N*-Acyl-piperidinen ist bei Annahme dieser Konstitution allerdings wenig verständlich. Weitere Untersuchungen müssen hier Klarheit schaffen.

Die „Piperidinoverbindung X“ mußte wegen des gleichen Verhaltens vor den gaschromatographischen Bestimmungen von 4-Piperidino-pyrimidin quantitativ zerstört werden. Ihre große Instabilität erlaubte dies ohne Schwierigkeiten (vgl. V. im Versuchsteil).

2. Reaktion von 5-Halogen-pyrimidinen mit Diäthylamin

5-Chlor- sowie auch 5-Brom-pyrimidin reagierten bei 130° mit Diäthylamin zu zwei isomeren Diäthylamino-pyrimidinen (s. Tab. 2), denen aufgrund der NMR-Spektren sowie unabhängiger Synthesen (vgl. im Versuchsteil II. b sowie III. A, g) die Struktur des 4- und 5-Diäthylamino-pyrimidins (**8** bzw. **5**) eindeutig zugeordnet werden konnte.

Das noch nicht beschriebene 4-Diäthylamino-pyrimidin (**8**) wurde außer aus 5-Halogen-pyrimidinen auch durch Umsetzung von 4-Chlor-pyrimidin mit Diäthylamin bei 130° erhalten (62%); das 5-Isomere bildete sich dabei nicht. Das 5-Isomere (**5**) entstand auch bei der Einwirkung von Diäthylamin auf 5-Brom-pyrimidin im Autoklaven bei 130° in Gegenwart von

¹⁰⁾ L. M. Jackman, Applications of NMR-Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 64, Pergamon Press, New York 1959; W. G. Schneider, H. J. Bernstein und J. A. Pople, Canad. J. Chem. **35**, 1490 (1957); W. Brügel, Z. Elektrochem. **66**, 174 (1962).

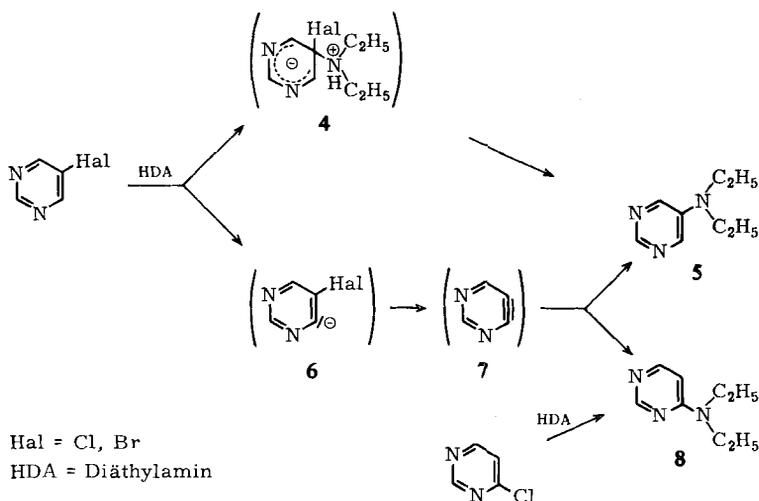
Tab. 2. Reaktion von 5-Halogen-pyrimidinen mit Diäthylamin bei 130° (Molverhältnis Halogenid : Base = 1 : 9; 60 Stdn.)

5-Halogen-pyrimidin	Ausb. an Diäthylamino-pyrimidinen (%)		Mengenverhältnis der	
	bezogen auf eingesetztes Halogenid	bezogen auf umgesetztes Halogenid	4-Diäthylamino-pyrimidine (8)	5-Diäthylamino-pyrimidine (5)
5-Cl	29	91	18	82
5-Br	43	93	60	40

Kupfer(II)-sulfat (8%); hierbei fiel kein 4-Diäthylamino-pyrimidin an. – Die NMR-Signale (vgl. Versuchsteil) beweisen die 4- bzw. 5-Stellung des Diäthylamino-Restes in **8** bzw. **5**. Das letztere zeigt der Erwartung entsprechend Signale von nur 2 Typen aromatisch gebundener H-Atome, deren Integralwerte sich wie 2 : 1 verhalten.

Die Diäthylamino-Verbindungen **5** und **8** erwiesen sich als so stabil, daß ihre quantitative Bestimmung gaschromatographisch möglich war. Nach Tab. 2 entstehen **5** und **8** aus 5-Chlor- und 5-Brom-pyrimidin mit Diäthylamin (130°) keineswegs im gleichen Mengenverhältnis. Es ist daher ausgeschlossen, daß sich ihre Bildung in beiden Fällen gänzlich nach dem EA-Mechanismus (Zwischenstufen **6** und **7**) vollzieht, da dann unabhängig vom Halogen das gleiche Produktgemisch entstehen müßte.

Daß aus 5-Chlor-pyrimidin¹¹⁾ gemäß Tab. 2 weit mehr „nichtumgelagertes“ Substitutionsprodukt **5** gebildet wird als aus 5-Brom-pyrimidin, deutet auf eine Beteiligung des AE_n-Mechanismus (Zwischenstufe **4**) im Falle der Chlorverbindung hin. Ob daneben wie bei den im 4. Abschnitt geschilderten Konkurrenzversuchen mit dem Basensystem Piperidin/Diäthylamin auch noch der AE_a-Mechanismus zum Zuge kommt, ist gegenwärtig noch offen. Da das gefundene **5/8**-Verhältnis 82 : 18 beträgt, kann der Anteil des AE_a-Mechanismus, der ausschließlich zu **8** führt, keinesfalls groß sein.



¹¹⁾ Daß der AE_n-Mechanismus gegenüber dem EA-Mechanismus bei Hetaryl-chloriden größere Chancen hat als bei entsprechenden Hetaryl-bromiden, zeigen unsere Untersuchungen an 4-Halogen-pyridinen¹²⁾ sowie an 5-Halogen-1-methyl-imidazolen¹³⁾.

¹²⁾ Th. Kauffmann und R. Nürnberg, Chem. Ber. **100**, 3427 (1967).

¹³⁾ Th. Kauffmann, R. Nürnberg, J. Schulz und R. Stabba, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 4273.

3. Abfangen des 4,5-Dehydro-pyrimidins mit Anilin

Die oben beschriebenen Cine-Substitutionen wiesen auf intermediäres Auftreten von 4,5-Dehydro-pyrimidin (7) hin. Zum Nachweis dieses Hetarins wurden Abfangversuche durchgeführt. Wir ließen dazu im Autoklaven bei 180° auf 5-Chlor- und 5-Brom-pyrimidin jeweils ein Piperidin/Anilin-Gemisch (Molverhältnis 1 : 1) 24 Std. einwirken. Es entstand dabei neben 4-Piperidino-pyrimidin (20 bzw. 32%) und nicht-identifizierten Produkten¹⁴⁾ 4-Anilino-pyrimidin¹⁵⁾, die auf umgesetztes 5-Chlor- bzw. 5-Brom-pyrimidin bezogene Ausbeute betrug 10 bzw. 13%. Da die beiden Halogenide in Abwesenheit von Piperidin, aber unter sonst gleichen Versuchsbedingungen, nicht mit Anilin oder Natrium-anilid¹⁶⁾ zu 4-Anilino-pyrimidin reagieren, erlauben diese Befunde den Schluß, daß beide Male 4,5-Dehydro-pyrimidin als Intermediärprodukt auftrat, das dann mit Anilin zu 4-Anilino-pyrimidin weiterreagierte.

Wenn die Reaktion der beiden 5-Halogen-pyrimidine mit Piperidin, wie angenommen, über die anionische Zwischenstufe 6 und 4,5-Dehydro-pyrimidin (7) verläuft, sollte ein besserer Protonendonator als Piperidin infolge Protonierung des Anions 6 die Substitutionsreaktion hemmen. Wie wir fanden, wird die Umsetzung von 5-Brom-pyrimidin mit Piperidin bei 180° (Autoklav) durch Zusatz von Äthanol oder von viel Anilin völlig unterdrückt. Dies entspricht der von Huisgen¹⁷⁾ beobachteten Hemmung des EA-Mechanismus durch freies Piperidin bei der Einwirkung von Lithium-piperidid auf 1-Fluor-naphthalin. Dagegen wird die Reaktion von 5-Chlor-pyrimidin mit Piperidin bei 130° durch Zusatz von Äthanol praktisch nicht gehemmt (vgl. 4.).

4. Nachweis eines zweiten Cine-Substitutions-Mechanismus

Um den EA-Mechanismus bei den an 5-Halogen-pyrimidinen beobachteten Cine-Substitutionen zu untermauern und um festzustellen, ob 4-Piperidino- und 4-Diäthyl-amino-pyrimidin jeweils gänzlich nach dem EA-Mechanismus entstehen, wurden — wie schon beim Nachweis des 1-Methyl-4,5-dehydro-imidazols¹³⁾ — Konkurrenzversuche durchgeführt. Wir erhitzen dazu in getrennten Versuchsreihen die beiden Halogenide im Autoklaven (130°) zusammen mit Piperidin und Diäthylamin, die in wechselndem, aber definiertem Mengenverhältnis eingesetzt wurden. Das gaschromatographisch festgestellte Mengenverhältnis der Cine-Substitutionsprodukte 4-Piperidino- und 4-Diäthylamino-pyrimidin¹⁸⁾ ist in der Abbild. gegen das Verhältnis Piperidin/Diäthylamin aufgetragen.

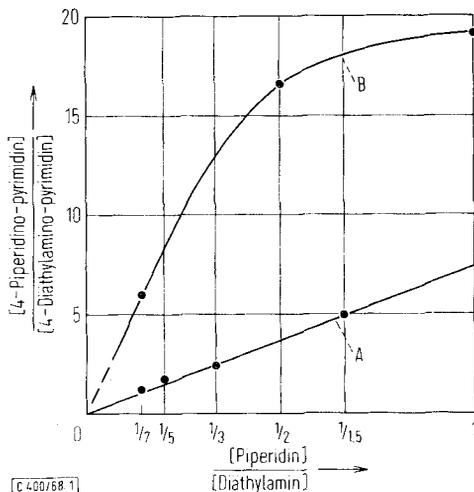
¹⁴⁾ Unter diesen befindet sich möglicherweise das noch nicht beschriebene 5-Anilino-pyrimidin.

¹⁵⁾ Zum Vergleich dargestellt nach R. Andrisano und G. Modena, Gazz. chim. ital. **81**, 398 (1951), C. A. **46**, 5053 (1952).

¹⁶⁾ Es wäre denkbar, daß Anilin durch Piperidin zum Anilid-Ion deprotoniert wird und daß sich dieses dann mit den 5-Halogen-pyrimidinen zu 4-Anilino-pyrimidin umsetzt. Da Natrium-anilid nicht mit den beiden 5-Halogen-pyrimidinen reagierte, ist diese Möglichkeit jedoch unwahrscheinlich.

¹⁷⁾ R. Huisgen und J. Sauer, Angew. Chem. **72**, 91 (1960); R. Huisgen, J. Sauer, W. Mack und I. Ziegler, Chem. Ber. **92**, 441 (1959).

¹⁸⁾ Wir vergewisserten uns durch Kontrollversuche (Versuchsteil), daß die beiden 4-substituierten Pyrimidine unter den Bedingungen der Konkurrenzversuche und der Gaschromatographie praktisch gleich beständig sind. Die Ergebnisse der Konkurrenzversuche können daher höchstens unwesentlich durch teilweise Zersetzung der ausgewerteten Reaktionsprodukte verfälscht sein.



Konkurrenzversuche mit 5-Halogen-pyrimidinen und dem Basenpaar Piperidin/Diäthylamin bei 130° im Autoklaven,

Gerade A: Umsetzungen mit 5-Brom-pyrimidin

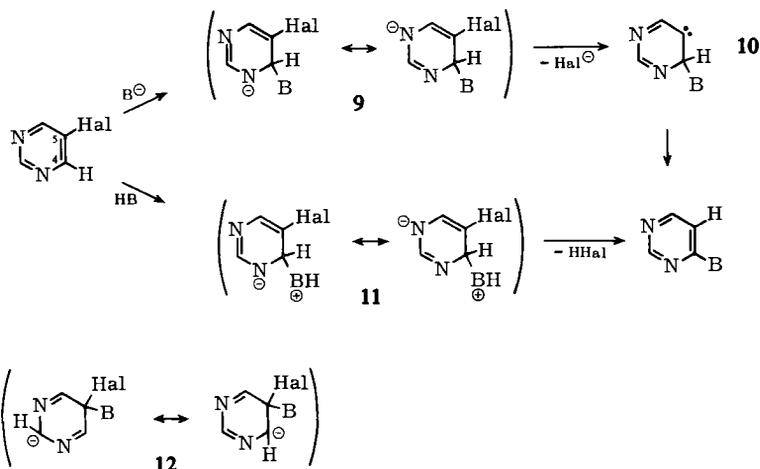
Kurve B: Umsetzungen mit 5-Chlor-pyrimidin

Würden die beiden Cine-Substitutionsprodukte aus 5-Chlor- und 5-Brom-pyrimidin jeweils gänzlich nach dem EA-Mechanismus gebildet, müßten die Meßwerte auf einer gemeinsamen, durch den Nullpunkt laufenden Geraden liegen, da das Verhältnis 4-Piperidino-/4-Diäthylamino-pyrimidin jeweils durch die Addition der Basenreste an das C-Atom 4 der gemeinsamen Zwischenstufe 4,5-Dehydro-pyrimidin bestimmt würde (vgl. I. c.¹⁾).

Die Meßpunkte liegen nur bei den Versuchen mit 5-Brom-pyrimidin auf einer Geraden (A). Beim 5-Chlor-pyrimidin bestimmen sie dagegen eine stark von dieser Geraden abweichende Kurve (B). Im letzteren Fall muß somit noch ein zweiter Cine-Substitutions-Mechanismus beteiligt sein. Es kann kaum zweifelhaft sein, daß es sich dabei um einen anomalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE_a) handelt. Für einen derartigen Mechanismus — unseres Wissens bisher lediglich bei einem Halogenid nachgewiesen¹⁹⁾, das mit einem Arylhalogenid nur noch entfernte Verwandtschaft besitzt — sind nämlich bei den 5-Halogen-pyrimidinen die Verhältnisse besonders günstig, worauf bereits hingewiesen wurde³⁾, als noch keine experimentellen Hinweise auf einen zweiten Cine-Substitutions-Mechanismus vorlagen: Die Anlagerung eines Anions B[⊖] oder einer Base BH an das C-Atom 4 könnte zu einem Addukt **9** bzw. **11** führen, bei dem — im Gegensatz zu den entsprechenden „normalen“ Addukten (z. B. **12**) — die eingebrachte negative Ladung von 2 N-Atomen übernommen wird. Diese anomalen Addukte sollten daher relativ energiearm sein, was ihr Auf-

¹⁹⁾ 2-Brom-thionaphthen-S,S-dioxid bildet mit Piperidin über ein isolierbares anomales Addukt 3-Piperidino-thionaphthen-S,S-dioxid [F. G. Bordwell, B. B. Lampert und W. H. McKellin, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1702 (1949)].

treten neben dem energiereichen 4.5-Dehydro-pyrimidin gut verständlich erscheinen läßt. Der Übergang eines anomalen Addukts vom Typ **9** könnte über eine Carben-Zwischenstufe des Typs **10** erfolgen.



Bei den Umsetzungen von 5-Chlor-pyrimidin mit Piperidin/Diäthylamin (Kurve B der Abbild.) dürfte die hohe Selektivität auf den AE_a -Mechanismus zurückgehen (vgl. I. c.¹⁾). Für die Beteiligung dieses Mechanismus spricht auch der wichtige Befund, daß im Gegensatz zur entsprechenden Reaktion mit 5-Brom-pyrimidin die Reaktion von 5-Chlor-pyrimidin bei 130° zu 4-Piperidino-pyrimidin durch Äthanol-Zusatz praktisch nicht gehemmt wurde (Ausbeute an 4-Piperidino-pyrimidin 46% gegenüber 49% ohne Äthanol-Zusatz; vgl. III. A, d). Daß bei Äthanol-Zusatz keine wesentliche Hemmung der Cine-Substitution 5-Chlor- → 4-Piperidino-pyrimidin zu beobachten war, obgleich bei einer EA/AE_a -Überlagerung der EA-Anteil durch Äthanol unterdrückt werden muß, kann mit einer Förderung des AE_a -Mechanismus durch Äthanol erklärt werden²⁰⁾.

Bei den entsprechenden Konkurrenzversuchen mit 5-Brom-pyrimidin ist, wie die Gerade A der Abbild. ausweist, bei der Bildung der Cine-Substitutionsprodukte nur ein Mechanismus im Spiel²¹⁾. Aufgrund der oben geschilderten Abfangversuche mit Anilin und der geringen Steigung der Geraden A, die der partiellen Konkurrenzkonstante²¹⁾ K_4 entspricht, handelt es sich bei diesem Mechanismus um den EA-Mechanismus über die erwartungsgemäß wenig selektive Zwischenstufe 7.

$$K_4 = \frac{[\text{4-Piperidino-pyrimidin}]}{[\text{4-Diäthylamino-pyrimidin}]} \cdot \frac{[\text{Diäthylamin}]}{[\text{Piperidin}]} = 7.5$$

²⁰⁾ F. G. Bordwell und Mitarbb.¹⁹⁾ diskutieren für die nach dem AE_a -Mechanismus verlaufende Bildung von 3-Piperidino- aus 2-Brom-thionaphthen-S.S-dioxid eine Beteiligung des als Lösungsmittel verwendeten Äthansols.

²¹⁾ Vgl. Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg, M. Vestweber und R. Wirthwein, Tetrahedron Letters [London] 1967, 2917.

Auch bei Umsetzungen starker Basen mit 4-Halogen-pyridinen begünstigt der Übergang vom Chlor zum Brom den EA- gegenüber dem AE_n-Mechanismus¹²⁾. Vermutlich spielt in beiden Fällen das verschieden große Volumen der beiden Halogen-Atome eine Rolle.

Für die Unterstützung dieser Arbeit gilt unser Dank der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Verband der Chemischen Industrie*.

Beschreibung der Versuche

I. Synthese von 5-Halogen-pyrimidinen

a) *5-Brom-pyrimidin*: *2-Brom-1.1.3.3-tetraäthoxy-propan* zur Darstellung des 5-Brom-pyrimidins nach *Bredereck*²²⁾ wurde nach *Kobayashi*²³⁾ aus *Äthyl-[-β-brom-vinyl]-äther*²⁴⁾ dargestellt²⁵⁾.

b) *5-Chlor-pyrimidin*²⁶⁾: *2-Chlor-1.1.3.3-tetraäthoxy-propan*²³⁾, aus *Äthyl-[-β-chlor-vinyl]-äther*²⁷⁾ bereitet²⁸⁾, wurde in Anlehnung an die Vorschrift für 5-Brom-pyrimidin²²⁾ zur Darstellung des 5-Chlor-pyrimidins verwendet:

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter ließ man in 6 Stdn. bei einer Badtemp. von ca. 200° zur Mischung aus 148 g (3.3 Mol) *Formamid*, 35 g (0.66 Mol) Ammoniumchlorid und 2 ccm Wasser 25.4 g (0.1 Mol) *2-Chlor-1.1.3.3-tetraäthoxy-propan* tropfen. In weiteren 2 Stdn. bei dieser Temp. destillierte das gebildete Äthanol über eine Kolonne ab. Anschließend wurden die in den Kühler sublimierten farblosen Kristalle mit etwas Wasser in den Reaktionskolben gespült. Nachdem man das Gemisch bis zur alkalischen Reaktion mit 20proz. Natronlauge versetzt hatte, extrahierte man über Nacht mit Chloroform, trocknete über Natriumsulfat und destillierte nach Abdampfen des Chloroforms fraktioniert. Bei 50–52°/11 Torr (Ölbadtemp. 110–120°) gingen 6.8 g eines farblosen Öls über, das zu farblosen Plättchen vom Schmp. 35–36° erstarrte. Nach zweimaliger Sublimation lag der Schmp. bei 37° (Lit.²⁶⁾: 36.5°). Aufgrund der Art der Darstellung, der Analysenwerte, des IR- und NMR-Spektrums sowie des Schmp. handelt es sich um *5-Chlor-pyrimidin*. Ausb. 61%.

II. Umsetzungen mit 4-Chlor-pyrimidin

a) *Umsetzung zu 4-Piperidino-pyrimidin (3)*: Eine wäbr. Lösung von 2.50 g *4-Chlor-pyrimidinhydrochlorid*²⁹⁾ (17 mMol) wurde unter Eiskühlung mit *K₂CO₃* gesättigt. Das freigesetzte instabile *4-Chlor-pyrimidin* wurde mit Äther extrahiert. Der über Natriumsulfat getrocknete Auszug wurde auf 30–40 ccm eingeeengt und dann mit 6.5 ccm *Piperidin* (68 mMol) 48 Stdn.

²²⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und E. H. Schweizer, Chem. Ber. **95**, 803 (1962).

²³⁾ E. Kobayashi, Japan. Pat. 2169 (26. 3. 1956), C. A. **51**, 9677 (1957).

²⁴⁾ I. N. Nasarow, Sh. A. Krassnaja und W. P. Winogradow, J. allg. Chem. (russ.) **28**, 460 (1958), C. **1959**, 11535 bzw. C. A. **52**, 13611 (1958).

²⁵⁾ Statt Eisen(III)-chlorid wurde Bortrifluorid-Ätherat als Katalysator verwendet (vgl. l. c.²⁸⁾).

²⁶⁾ 5-Chlor-pyrimidin wurde bisher nur durch partielle Hydrierung von 2.5-Dichlor-pyrimidin erhalten (keine Ausbeuteangabe): B. Lythgoe und L. S. Rayner, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2323.

²⁷⁾ J. F. Arens, J. Vegter und T. de Boer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **77**, 753 (1958).

²⁸⁾ Bei der Darstellung des 2-Chlor-1.1.3.3-tetraäthoxy-propans konnte die von Kobayashi²³⁾ angegebene Ausb. (82%) nur erreicht werden, als abweichend von der Vorschrift Bortrifluorid-Ätherat statt Eisen(III)-chlorid als Katalysator verwendet wurde (vgl. S. Hattori, T. Minagawa, A. Yuzawa und E. Kobayashi, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **82**, 265 (1962), C. A. **58**, 438 (1963).

²⁹⁾ M. P. V. Boarland und J. F. W. McOmie, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1218.

auf 200° erhitzt. Aus der abgekühlten hellen Lösung filtrierte man 700 mg Piperidin-hydrochlorid ab (Schmp. 240°). Das Filtrat wurde mit 100 ccm Wasser versetzt, mit Äther überschichtet und mit K₂CO₃ gesättigt. Dann wurde mit 4 mal 50 ccm Äther extrahiert und der Auszug über K₂CO₃ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers und des Piperidins i. Vak. blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das nach Anreiben fest wurde: 1.71 g **3** vom Schmp. 45° (62%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus je 1.5 ccm Äther Schmp. 52.5°.

NMR (60 MHz, 9% in CDCl₃): τ 6.38–8.34 nicht vollständig aufgelöstes Spektrum der Piperidin-Protonen (Integralwert 10); arom. Bereich: d (1) 3.54 sehr wahrscheinlich 5-H; d (1) 1.86 sehr wahrscheinlich 6-H; s (1) 1.43 2-H.

C₉H₁₃N₃ (163.2) Ber. C 66.23 H 8.03 N 25.74
Gef. C 65.74 H 7.72 N 25.14 Mol.-Gew. 167 (kryoskop. in Benzol)

Das *Monopikrat* schmolz konstant bei 132° (Äthanol).

C₉H₁₄N₃]C₆H₂N₃O₇ (392.3) Ber. C 45.97 H 4.11 N 21.42 Gef. C 45.27 H 3.83 N 21.55

Mit äther. *HCl*-Lösung erhielt man ein sehr hygroskopisches *Hydrochlorid* (Nadeln), das nach Umkristallisieren aus wenig absol. Äthanol und nach längerem Stehenlassen im Exsikator den konst. Schmp. 180–180.5° zeigte.

C₉H₁₄N₃]Cl (199.7) Ber. C 54.22 H 7.07 Cl 17.76 N 21.05
Gef. C 53.28 H 7.08 Cl 17.08 N 20.02

b) *Umsetzung zu 4-Diäthylamino-pyrimidin (8)*: 3.44 g *4-Chlor-pyrimidin* (30 mMol), vor der Umsetzung aus seinem Hydrochlorid freigesetzt (vgl. II. a), wurden mit 8.78 g *Diäthylamin* (120 mMol) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der braune Rückstand, der farblose, wasserlösliche Kristalle enthielt, mit Wasser und etwas Aceton aufgenommen, die Lösung mit K₂CO₃ gesättigt und einmal mit 100 sowie 4 mal mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit K₂CO₃ getrocknet und dann i. Vak. bei langsam auf 60° gesteigerter Badtemp. eingedampft. Es blieben 2.80 g ölige Base zurück (62%), die über ihr *Pikrat* gereinigt wurde. Das aus Äther gefällte *Monopikrat* schmolz konstant bei 149–150° (Isopropylalkohol).

NMR (60 MHz, 7% in CDCl₃): t CH₃ (Integralwert 6) τ 8.82, Quadruplett CH₂ (4) 6.43; arom. Bereich: d (mit Schultern; 1) 3.57, sehr wahrscheinlich 5-H; d (mit Schultern; 1) 1.80, sehr wahrscheinlich 6-H; s (1) 1.36, 2-H.

C₈H₁₄N₃]C₆H₂N₃O₇ (368.3) Ber. C 44.21 H 4.24 N 22.10
Gef. C 44.50; 44.17 H 4.34; 4.18 N 22.11

III. Umsetzungen der 5-Halogen-pyrimidine

A. Einfache Substitutionsreaktionen

a) *5-Brom-pyrimidin und Piperidin bei 105°*: 3.17 g *5-Brom-pyrimidin* (20 mMol) und 10 ccm *Piperidin* (100 mMol) wurden 16 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 140°). Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser und Äther durchgeschüttelt, mit K₂CO₃ versetzt, die äther. Phase abgetrennt, die wäbr. Phase mit K₂CO₃ gesättigt und 6 mal mit je 30–40 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über K₂CO₃ getrocknet, filtriert und zu einem dicken Öl eingeeengt. In diesem Öl wurden wie beim nachstehenden Versuch nachgewiesen: 28% **3**, 55% *N-Formyl-piperidin* und 5% *N-Acetyl-piperidin*.

b) *5-Brom-pyrimidin und Piperidin bei 180°*: 3.95 g *5-Brom-pyrimidin* (25 mMol) wurden mit 10.0 g *Piperidin* (118 mMol) im Rührautoklaven 24 Stdn. auf 180° erhitzt. Die schwarzbraune Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen in Aceton gelöst. Ein Teil des Acetons wurde abdestilliert, der Rückstand mit wäbr. K₂CO₃-Lösung und 100 ccm Äther einige Min.

durchgeschüttelt und nach Versetzen mit K_2CO_3 bis zur Sättigung noch 5 mal mit 50 ccm Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden vereinigt und über K_2CO_3 getrocknet, sodann Äther, Aceton und Piperidin abdestilliert. Bei der Hochvak.-Destillation gingen bei 0.01 Torr 1.78 g eines gelben Öls (58% Gesamtausb.) vom Sdp. 68–98° über (Badtemp. 140–175°).

Das gelbe Öl bestand nach der Gaschromatographie aus drei Substanzen, die an einem präparativen Gaschromatographen (Wilkens-Autoprep; SE 30, 6 m, 175°) isoliert wurden. Bei 200 ccm N_2 /Min. ergaben sich dabei folgende effektive Retentionszeiten und Ausbeuten:

Substanz	effekt. Retentionszeit (Min.)	Ausb. (%)
A	87–93	10.3 ber. für Piperidino-pyrimidin
B	16.0	39.0 ber. für <i>N</i> -Formyl-piperidin
C	19.5	8.2 ber. für <i>N</i> -Acetyl-piperidin

Die Substanz A schmolz nach Reinigung über das Pikrat (Schmp. 132–133°) bei 52.5°. Sie konnte durch Analyse und Vergleich mit einer authent. Vergleichssubstanz (Misch-Schmp., IR, NMR) als 3 (vgl. II. a) identifiziert werden. Ausb. Tab. 1.

Durch Fällern mit wäßr. $HgCl_2$ -Lösung erhielt man aus der wäßr. Lösung von Substanz B ein Hg-Salz in Form farbloser Nadeln, aus Äthanol Schmp. 147–148°. Der Misch-Schmp. mit dem Hg-Salz von authent. *N*-Formyl-piperidin, das aus Chloralhydrat und Piperidin dargestellt wurde³⁰⁾ (Schmp. 147–148°), ergab keine Depression; auch die NMR- und IR-Spektren waren identisch.

Das mit äther. Salzsäure gefällte Hydrochlorid der Substanz C (farblose Nadeln, sehr hygroskopisch) schmolz bei 92–94° und ergab mit dem Hydrochlorid von *N*-Acetyl-piperidin (aus Acetanhydrid und Piperidin dargestellt³¹⁾) vom Schmp. 92–93° (Lit.³²⁾: 95°) keine Depression; IR- und NMR-Spektrum bestätigten die Identität.

c) 5-Brom-pyrimidin und Piperidin in wäßr. Lösung in Anwesenheit von Kupfer(II)-sulfat: Analog zur Darstellung von 3-Piperidino-pyridin aus 3-Chlor-pyridin⁸⁾ wurden 2.39 g 5-Brom-pyrimidin (15 mMol) mit 6.39 g Piperidin (75 mMol) und 0.38 g Kupfersulfat in 6 ccm Wasser 60 Stdn. im Autoklaven auf 135° erhitzt. Aufarbeitung wie unter II. a) ergab 2.02 g eines braunen Öls. Nach der Gaschromatographie (vgl. V.) bestand es im wesentlichen aus 4 Substanzen:

Unumgesetztes 5-Brom-pyrimidin	41 %
<i>N</i> -Formyl-piperidin	} 34 %
<i>N</i> -Acetyl-piperidin	
„Piperidinoverbindung X“	12 %

Verbindung X wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel G (Merck, Benzol; Stickstoffatmosphäre) als blaßgelbes Öl isoliert. Es gelang nicht, daraus kristalline Salze darzustellen. Die frisch isolierte Substanz (R_F 0.20) zeigte bei der Dünnschichtchromatographie (Kieselgel HF₂₅₄, Merck, Benzol/n-Hexan/Eisessig 3 : 2 : 1, 3 mal entwickelt) nur

³⁰⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 334555 (E. Merck, Chemische Fabrik in Darmstadt, 14. 3. 1921), zitiert nach Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 13, 885, Springer-Verlag, Berlin 1923.

³¹⁾ A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 586 (1883).

³²⁾ F. B. Ahrens, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 2088 (1894).

eine mäßige Verunreinigung durch *N*-Formyl- (R_F 0.12) und *N*-Acetyl-piperidin (R_F 0.09). Beim Stehenlassen an der Luft nahm der Gehalt an diesen Acyl-piperidinen, die offenbar Zersetzungsprodukte darstellen, rasch zu, was sich auch papier- und gaschromatographisch (vgl. unten sowie V.) verfolgen ließ. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Gaschromatographie (vgl. V.) läßt sich diese Substanz papierchromatographisch (Schleicher & Schüll 2043 a) von 4-Piperidino-pyrimidin (3) leicht unterscheiden: mit Benzol/Eisessig (9 : 1) R_F 0.74 (violette Fluoreszenz im UV, mit Jod nicht anfärbbar), 3 dagegen R_F 0.84 (grüne Fluoreszenz im UV-Licht, mit Jod anfärbbar).

Da es nicht gelang, die instabile „Piperidinoverbindung X“ rein darzustellen und zu analysieren, bleibt ihre Konstitution vorläufig offen.

d) *5-Chlor-pyrimidin und Piperidin in Gegenwart von Äthanol*: Nachdem bei der Reaktion von 3.17 g 5-Brom-pyrimidin (20 mMol) mit 10 ccm Piperidin (100 mMol) in 20 ccm absol. Äthanol nach 48 stdg. Erhitzen auf 180° (Autoklav) die Ausgangssubstanz praktisch quantitativ zurückerhalten wurde, erhitze man 0.57 g 5-Chlor-pyrimidin (5 mMol) mit 3.83 g Piperidin (45 mMol) in 5 ccm absol. Äthanol 60 Stdn. auf 130° (Autoklav). Der braune, schmierige Rückstand wurde mit 10 ccm 6*n* HCl versetzt und der Alkohol abdestilliert. Anschließend wurde unter Eiskühlung mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und 1 mal mit 40 sowie 4 mal mit 20 ccm Äther extrahiert. Nach Entfernen des Äthers und des Piperidins i. Vak. blieben 0.63 g (84%, bez. auf Piperidino-pyrimidin) eines braunen Öls zurück. Nach der Gaschromatographie waren *N*-Formyl- (31%), *N*-Acetyl-piperidin (3%) und 3 (46%) entstanden. Bei einer entsprechenden Umsetzung ohne Äthanol-Zusatz betrug die Ausbeute an 3 49%.

e) *5-Brom-pyrimidin und Lithium-piperidid/Piperidin*: Da bei der Umsetzung von 5-Brom-pyrimidin mit Lithium-piperidid und Piperidin in siedendem Äther 96% des eingesetzten 5-Brom-pyrimidins zurückerhalten wurden, ließ man in die siedende Lösung (80°) von 1.59 g 5-Brom-pyrimidin (10 mMol) und 5.0 g Piperidin (59 mMol) in 100 ccm absol. Benzol im Laufe von 2 Stdn. 33 mMol Phenyllithium tropfen³³⁾. Die sich schnell dunkelbraun färbende Reaktionslösung wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 1*n* HCl hydrolysiert, die salzsaure wäbr. Phase nach Abtrennen der Benzolphase unter Eiskühlung mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und mehrfach ausgeäthert (1 × 100ccm, 5 × 50ccm). Nach Entfernen des Äthers und des Piperidins i. Vak. wurden bei 0.02 Torr 400 mg eines gelben Öls bei 80–88° überdestilliert (Badtemp. 160–170°). Dessen gaschromatograph. Untersuchung (analog III. A. c) ergab einen Gehalt von 7% 3, 21% *N*-Formyl- und 4% *N*-Acetyl-piperidin.

f) *5-Brom-pyrimidin und Diäthylamin*: 0.80 g 5-Brom-pyrimidin (1, 5 mMol) wurden mit 3.29 g Diäthylamin (45 mMol) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die braune Schmiere, die fast farblose Kristalle enthielt, mit wäbr. K_2CO_3 -Lösung und etwas Aceton aufgenommen, die Lösung mit K_2CO_3 gesättigt und 1 mal mit 50 sowie 4 mal mit 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen wurden über K_2CO_3 getrocknet und dann i. Vak. bei langsam auf 60° gesteigerter Badtemp. eingedampft. Es blieben 0.68 g eines schwach braunen Öls zurück (90%), das laut gaschromatographischer Analyse aus unumgesetztem 1 (50%) und aus zwei Reaktionsprodukten bestand, die durch präparative Gaschromatographie (Wilkens-Autoprep, SE 30, 6 m, 160°) als farblose basische Öle isoliert wurden. Die eine Base wurde durch gaschromatograph. Vergleich, IR-Spektren sowie durch Misch-Schmp. der Monopikrate mit dem unter II. b) beschriebenen 4-Diäthylamino-pyrimidin (8) identifiziert. Ausb. 24%. Aus der zweiten

³³⁾ Das Phenyllithium reagiert dabei praktisch nur mit dem im großen Überschuß vorliegenden Piperidin zu Lithium-piperidid.

Base wurde mit äther. *Pikrinsäure* ein *Pikrat* gefällt, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol konstant bei 135–136° schmolz. Laut Analyse des Monopikrats muß es sich bei der Base um das *5-Diäthylamino-pyrimidin* (**5**) handeln.

NMR (60 MHz, 8% in CDCl_3): τ CH_3 (Integralwert 6) τ 8.82, Quadruplett CH_2 (4) 6.56; arom. Bereich: s (2) 1.78 (4-H und 6-H), s (1) 1.43 (2-H).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7$ (368.3) Ber. C 44.21 H 4.24 N 22.10
Gef. C 44.50; 43.49 H 4.04; 4.48 N 22.31

g) *5-Brom-pyrimidin und Diäthylamin in wäßr. Lösung in Anwesenheit von Kupfer(II)-sulfat*: Analog zur Darstellung von 3-Piperidino-pyridin⁸⁾ wurden 0.80 g (5 mMol) *5-Brom-pyrimidin* mit 1.83 g *Diäthylamin* (25 mMol) und 0.25 g *Kupfer(II)-sulfat* in 2 ccm Wasser 60 Stdn. im Autoklaven auf 135° erhitzt. Nach der Umsetzung befanden sich im Autoklaven rot glänzende Kupferflitter und ein schwarzbrauner schmieriger Rückstand. Nach Aufarbeitung analog II. a) blieben 0.63 g (83%) eines braunen Öls zurück, das nach gaschromatographischer Untersuchung zu 59% aus unumgesetztem **1** und zu 8.3% aus **5** bestand. Zwei nicht identifizierte Nebenprodukte machten ca. 20% aus. Der Peak für **5** war in Mischchromatogrammen unter verschiedenen Bedingungen der Gaschromatographie (vgl. V.) mit dem nach III. A. f) dargestellten Präparat identisch.

h) *5-Chlor-pyrimidin und Diäthylamin*: 0.57 g *5-Chlor-pyrimidin* (5 mMol) wurden mit 3.29 g *Diäthylamin* (45 mMol) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes erfolgte analog III. A. f). Es blieben 0.53 g hellbraunen Öls zurück (70%), das laut gaschromatograph. Analyse (vgl. V.) 58% unumgesetztes 5-Chlor-pyrimidin, 7% **8** und 31% **5** enthielt.

i) *5-Brom-pyrimidin und Anilin*: 1.60 g *5-Brom-pyrimidin* (**1**, 10 mMol) wurden mit 4.60 ccm *Anilin* (50 mMol) 24 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde analog II. a) aufgearbeitet. Es blieben 1.86 g eines gelblichen Öls zurück, das nach der Gaschromatographie neben Anilin und nicht umgesetztem **1** zwei Produkte unbekannter Konstitution (in je ca. 12% Ausb.) enthielt, die eine wesentlich geringere Retentionszeit als 4-Anilino-pyrimidin (vgl. V.) aufwiesen. Ein Peak mit der Retentionszeit des 4-Anilino-pyrimidins konnte nicht festgestellt werden.

k) *5-Brom-pyrimidin und Natrium-anilid/Anilin*: 0.80 g **1** (5 mMol) wurden mit 4.55 g *Natrium-anilid* (45 mMol) und 4.19 g *Anilin* (45 mMol) 60 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Bei der Aufarbeitung analog II. a) blieben 0.94 g eines braunen Öls zurück. Der gaschromatograph. Analyse zufolge enthielt es Anilin, nicht umgesetztes **1** sowie 2 Produkte unbekannter Konstitution (2 bzw. 23% Ausb.), deren Retentionszeiten wesentlich größer als die des 4-Anilino-pyrimidins (vgl. V.) waren. Von letzterer Substanz wurde keine Spur gefunden.

B. Umsetzungen mit Basenpaaren

a) Abfangversuche

5-Brom-pyrimidin, Piperidin und Anilin: 3.17 g **1** (20 mMol) wurden mit 4.26 g *Piperidin* (50 mMol) und 4.66 g *Anilin* (50 mMol) 24 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Nach der zu II. a) analogen Aufarbeitung erhielt man 2.84 g eines hellbraunen Öls. Ein Gaschromatogramm dieser Basenfraktion zeigte neben unumgesetztem **1** (47% d. eingesetzten), neben Anilin und den beiden Substanzen, die auch bei der oben beschriebenen Umsetzung von **1** mit Anilin entstanden waren, *N-Formyl-, N-Acetyl-piperidin*, **3** (32%³⁴⁾) und 4-Anilino-pyri-

³⁴⁾ Ausbeute bezogen auf umgesetztes 5-Halogen-pyrimidin.

midin (13%³⁴) an. Die beiden letzteren Substanzen wurden durch Mischchromatogramme mit den entsprechenden aus 4-Chlor-pyrimidin dargestellten Substanzen identifiziert.

5-Chlor-pyrimidin, Piperidin und Anilin: 0.57 g *5-Chlor-pyrimidin* (5 mMol) wurden mit 1.06 g *Piperidin* (12.5 mMol) und 1.12 g *Anilin* (12.5 mMol) 24 Stdn. im Autoklaven auf 180° erhitzt. Bei der zu II. a) analogen Aufarbeitung erhielt man 0.52 g eines hellbraunen Öls.

Nach der Gaschromatographie hatten sich neben den Substanzen, die auch bei der entsprechenden Umsetzung von **1** entstanden waren, 20%³⁴ **3** und 4-*Anilino-pyrimidin* (10%³⁴) gebildet. 54% des 5-Chlor-pyrimidins hatten sich nicht umgesetzt.

b) Selektivitätsmessungen

In getrennten Versuchsreihen wurden jeweils 5 mMol *5-Chlor-* bzw. *5-Brom-pyrimidin* mit 50 mMol *Piperidin* und *Diäthylamin* in wechselndem, aber definiertem Verhältnis 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte in der bei den Einzelumsetzungen beschriebenen Weise. In den öligen Reaktionsprodukten wurde gaschromatographisch (vgl. V.) der Gehalt an **3** und **8** bestimmt. Zuvor wurde die instabile „Piperidino-Verbindung X“ (vgl. III. A. c) quantitativ zerstört.

IV. Kontrollversuche

Umsetzung von Pyrimidin mit Piperidin und Diäthylamin: Um sicherzustellen, daß die Bildung von 4-Piperidino- und 4-Diäthylamino-pyrimidin nicht über eine reduktive Enthalo-genierung des 5-Halogen-pyrimidins und anschließende Substitution in der 4-Stellung des Pyrimidinrings erfolgt, wurden 0.40 g *Pyrimidin* (5 mMol) mit 0.48 g *Piperidin* (5.62 mMol) und 2.38 g *Diäthylamin* (39.38 mMol) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Nach der Aufarbeitung wie bei III. A. f) erhielt man 0.46 g eines blaßbraunen Öls, dessen gaschromatograph. Auswertung außer Pyrimidin und etwas Piperidin lediglich Spuren von 4 Produkten (insgesamt ca. 1% Ausb.) zeigte, deren Retentionszeiten zwischen denen der Diäthylamino- und des Piperidino-pyrimidins lagen. Für das Auftreten der letztgenannten Verbindungen wurde kein Anzeichen gefunden.

Stabilitätsprüfung: Zur Klärung der Frage, ob die jeweils ausgewerteten Produkte 4-Piperidino-, 4-Diäthylamino- und 5-Diäthylamino-pyrimidin unter den Bedingungen der Reaktion, der Aufarbeitung und der gaschromatograph. Auswertung unterschiedlich stabil sind, wurden folgende Versuche durchgeführt:

Je 1 mMol 4- und 5-Diäthylamino-pyrimidin (0.151 g) wurde mit 18 mMol *Diäthylamin* (1.316 g) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte in der unter II. a) beschriebenen Weise.

Je 1 mMol 4-Piperidino- (0.163 g) und 4-Diäthylamino-pyrimidin (0.151 g) wurden mit 9 mMol *Piperidin* (0.766 g) und 9 mMol *Diäthylamin* (0.658 g) 60 Stdn. im Autoklaven auf 130° erhitzt, dann wurde analog II. a) aufgearbeitet. In beiden Fällen zeigte die gaschromatograph. Analyse (vgl. V.) die eingesetzten Substanzen im vorgegebenen Mengenverhältnis. Andere Produkte hatten sich nicht gebildet.

V. Bedingungen und Ergebnisse der gaschromatographischen Untersuchungen

Die analytischen Gaschromatogramme wurden an einem Perkin-Elmer-Fraktometer F 7/HF mit elektronischem Integrator D 2 ausgeführt. Mit einer SE 52-Säule (2.5% Silikon-gummi SE 52 auf Chromosorb G, 80/100 mesh, 4 mm Ø, 2 m lang) erhielt man bei einer Strömungsgeschwindigkeit von 60 cm He/Min. folgende effektive Retentionszeiten [Min.]:

Substanz	Säulentemperatur	
	160°	220°
<i>N</i> -Formyl-piperidin	1.50	
<i>N</i> -Acetyl-piperidin	1.80	
4-Diäthylamino-pyrimidin	2.25	
5-Diäthylamino-pyrimidin	3.70	
4-Piperidino-pyrimidin	4.60	
„Piperidino-Verbindung X“ (vgl. III. A. c)	4.60	
4-Anilino-pyrimidin		3.10

Die quantitative Auswertung der Gaschromatogramme wurde nach der „100%-Methode“³⁵⁾ durchgeführt. In einigen Fällen mit eingewogenem Standard (5-Brom-pyrimidin, 4-Diäthylamino-pyrimidin) durchgeführte Kontrollen zeigten, daß die Abweichung höchstens $\pm 5\%$ beträgt. Die von einem Wärmeleitfähigkeits-Detektor angezeigten Werte wurden nach

$$a = \frac{100}{1 + \left(\frac{100-p}{p}\right) \left(\frac{A}{B}\right)}$$

$a =$ Molprozente
 $p =$ Gewichtsprozente
 $A, B =$ Molekulargewichte

auf Mol-% umgerechnet. Für die Auswertung von 4-Piperidino- und 4-Diäthylamino-pyrimidin bei den Konkurrenzversuchen wurde mit einem Testgemisch dieser beiden Substanzen sichergestellt, daß der auftretende Fehler im Bereich der ausgewerteten Produkte-Verhältnisse innerhalb der Fehlergrenzen des Verfahrens (ca. $\pm 5\%$) bleibt.

Die quantitative gaschromatograph. Bestimmung von **3** wurde wegen der gleich großen Retentionszeit auf allen verwendeten Säulen durch die unter III. A. c) erwähnte „Piperidino-Verbindung X“ gestört.

X mußte deswegen vorher quantitativ zerstört werden, und zwar durch 3stdg. Erhitzen der Reaktionsgemische an der Luft auf 60°. Anschließende papierchromatographische (vgl. III. A. c) oder gaschromatographische (das Mengenverhältnis 4-Piperidino-pyrimidin, *N*-Formyl- und *N*-Acetyl-piperidin blieb bei weiterem Erhitzen konstant) Kontrollen zeigten, daß X dann verschwunden war.

³⁵⁾ Vgl. R. Kaiser, „Chromatographie in der Gasphase“, Bd. 4, Bibliographisches Institut Mannheim, 1965.