

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XXX<sup>1)</sup>

## Synthese und Eigenschaften von Pyrimidin-sulfoxiden, -sulfonen und -nitraminen

Ian W. Southon<sup>\*)</sup> und Wolfgang Pfeleiderer<sup>\*</sup>

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 3. Juni 1977

Durch Oxidation des 6-Amino-2-methylthio-4-methoxy- (1) bzw. -4-chlorpyrimidins (2) werden die entsprechenden Sulfoxide (6, 8) und Sulfone (7, 9) dargestellt. Die Nitrierung führt zu den Nitraminen 10 und 11. Die Reaktivität der Methylsulfinyl- und Methylsulfonyl-Funktion in den 6-Amino- (6, 7) und 6-Nitraminopyrimidinen (10, 11) gegenüber nucleophilen Agenzien wird untersucht und zur Synthese neuer Pyrimidin-Derivate (12–14, 17, 18, 22, 23) genutzt. Die Konstitutionen werden durch UV- und NMR-Spektren gesichert und Tautomerieverhältnisse diskutiert.

Studies in the Pyrimidine Series, XXX<sup>1)</sup>

### Synthesis and Properties of Pyrimidine Sulfoxides, Sulfones, and Nitramines

Oxidation of 6-amino-2-methylthio-4-methoxy- (1) and -4-chloropyrimidine (2) led to the formation of the corresponding sulfoxides (6, 8) and sulfones (7, 9). On nitration the nitramines 10 and 11 have been obtained. The reactivity of the methylsulfinyl and methylsulfonyl function in the 6-amino- (6, 7) and 6-nitraminopyrimidines (10, 11) towards various nucleophiles has been investigated and used for the synthesis of new pyrimidine derivatives (12–14, 17, 18, 22, 23). The structures have been proven by UV and NMR spectra and problems of tautomerism are discussed.

Die Klasse der Pyrimidin-sulfoxide und -sulfone hat erst während der letzten Jahre durch Brown<sup>2)</sup>, Carpenter<sup>3)</sup> und Bretschneider<sup>4)</sup> eine eingehende Bearbeitung erfahren. Als Oxidationsmittel für die Überführung von Alkylthiopyrimidinen in die entsprechenden Sulfoxide wurden Perbenzoc-<sup>5)</sup>, *m*-Chlorperbenzoc-<sup>2)</sup> und Peressigsäure<sup>4)</sup> sowie rauchende Salpetersäure<sup>3)</sup> und Natriummetaperiodat<sup>2)</sup> zur Anwendung gebracht, während die Sulfone mit wäßrigem Chlor<sup>2, 6–9)</sup> oder mit Kaliumpermanganat<sup>3)</sup> in wäßriger Essigsäure erhalten wurden.

<sup>\*)</sup> Alexander von Humboldt-Stipendiat 1973–1976.

<sup>1)</sup> XXIX. Mittel.: H. Yamamoto und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 106, 3194 (1973).

<sup>2)</sup> D. J. Brown und P. W. Ford, J. Chem. Soc. C 1967, 568.

<sup>3)</sup> J. M. Carpenter und G. Shaw, J. Chem. Soc. 1965, 3987.

<sup>4)</sup> H. Bretschneider und H. Egg, Monatsh. Chem. 98, 1577 (1967).

<sup>5)</sup> E. F. Schroeder und R. M. Dodson, J. Am. Chem. Soc. 84, 1904 (1962).

<sup>6)</sup> H. C. Koppel, R. H. Springer und C. C. Cheng, J. Org. Chem. 26, 1884 (1961).

<sup>7)</sup> R. G. Shepherd, W. E. Taft und H. M. Krazinski, J. Org. Chem. 26, 2764 (1961).

<sup>8)</sup> T. B. Johnson und J. M. Sprague, J. Am. Chem. Soc. 60, 1622 (1938).

<sup>9)</sup> J. M. Sprague und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 57, 2252 (1935).

Den Pyrimidin-nitraminen dagegen wurde bislang recht wenig Aufmerksamkeit gewidmet, was vermutlich damit zusammenhängt, daß solche Verbindungen gewöhnlich als wenig beachtete Nebenprodukte<sup>10)</sup> von Nitrierungen anfallen. 6-Amino-4-oxo-2-(trifluormethyl)dihydropyrimidin<sup>11)</sup> und 6-Amino-4-methylpyrimidin<sup>12)</sup> lassen sich mittels konz. Schwefelsäure/konz. Salpetersäure oder rauchender Salpetersäure glatt in die entsprechenden Nitramine überführen, während 4-Dimethylamino-6-(nitramino)pyrimidin<sup>13)</sup> als Nebenprodukt der Nitrierung von 6-Amino-4-(dimethylamino)pyrimidin gewonnen wird. 2-(Nitramino)pyrimidine schließlich sind nach dem Verfahren von *Shirakawa*<sup>14)</sup> leicht zugänglich.

Unter den elektrophilen Substitutionsreaktionen am Pyrimidin ist die Direktnitrierung eine der meistbenutzten Methoden zur Darstellung der entsprechenden 5-Nitro-Derivate. Ein erfolgreicher Verlauf dieser Reaktion setzt die Anwesenheit von meistens zwei elektronenliefernden Gruppen in 2- bzw. 4(6)-Stellung voraus<sup>15)</sup>. Entsprechend sind drei Elektronendonatorsubstituenten vonnöten, damit eine Nitrosierung in der 5-Stellung des Pyrimidinringes stattfinden kann. Eine Ausnahme von dieser Regel liegt im 6-Amino-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**1**) vor, das durch Reaktion mit salpetriger Säure nicht das erwartete 5-Nitroso-Derivat, sondern wie bereits von *Yamaoka* und *Aso*<sup>16)</sup> beschrieben, das 6-Hydroxy-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**3**) ergibt. Dieses Ergebnis war der Anstoß für die folgenden Arbeiten.

Wir begannen mit Nitrierungsreaktionen am 6-Amino-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**1**) nach dem Verfahren von *Carpenter* und *Shaw*<sup>3)</sup> mittels rauchender Salpetersäure, obwohl *Ulbricht* und *Price*<sup>17)</sup> 1956 berichteten, daß während der Umsetzung von **1** mittels Acetylnitrat Zersetzung eintritt. Es zeigte sich nun, daß **1** unter modifizierten Bedingungen, d. h. durch Behandlung mit rauchender Salpetersäure bei 0°C, glatt in das 4-Methoxy-2-methylsulfinyl-6-(nitramino)pyrimidin (**10**) übergeführt werden kann; dabei muß angenommen werden, daß primär Oxidation der Methylthio- zur Methylsulfinyl-Funktion eintritt und dieser Elektronenacceptor-Substituent dann infolge Desaktivierung des Systems einer Kernnitrierung in 5-Stellung entgegenwirkt. Dasselbe Produkt **10** konnte auch in einem zweistufigen Verfahren synthetisiert werden. Durch Oxidation mit 1 Äquivalent *m*-Chlorperbenzoesäure bei -20°C wurde **1** in sein Sulfoxid **6** übergeführt, das sich mit rauchender Salpetersäure bei 0°C in 68proz. Ausbeute zum gewünschten Nitramin **10** nitrieren ließ. Aus der bei 0°C durchgeführten Oxidation von **1** mit zwei Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure wurde das Sulfon **7** erhalten, das in gleicher Weise durch anschließende Nitrierung mit rauchender Salpetersäure zum Nitramin **11** umgesetzt werden konnte.

Charakterisiert wurden die Sulfoxide, Sulfone und Nitramine anhand der NMR-Spektren. Erwartungsgemäß findet man bei den Sulfoxiden **6** und **10** eine Tieffeldverschiebung<sup>2)</sup> des Methylsignals von 0.44 bzw. 0.39 ppm im Vergleich zu dem des entsprechenden Methylthiopyrimidins **1** bzw. **19**. Ähnliche Tieffeldverschiebungen von

<sup>10)</sup> *D. E. O'Brien, C. C. Cheng* und *W. Pfeleiderer*, *J. Med. Chem.* **9**, 573 (1966); *E. Bühler* und *W. Pfeleiderer*, *Chem. Ber.* **99**, 2997 (1966); *F. Kempter, H. Rokos* und *W. Pfeleiderer*, ebenda **103**, 885 (1970).

<sup>11)</sup> *J. A. Barone*, *J. Med. Chem.* **6**, 39 (1963).

<sup>12)</sup> *S. Gabriel* und *J. Colman*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 1234 (1901).

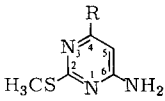
<sup>13)</sup> *D. Söll* und *W. Pfeleiderer*, *Chem. Ber.* **96**, 2977 (1963).

<sup>14)</sup> *K. Shirakawa*, *Yakugaku Zasshi* **79**, 1477 (1959) [*Chem. Abstr.* **54**, 11038 (1960)].

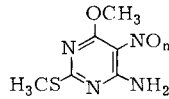
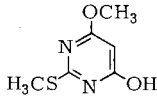
<sup>15)</sup> *D. J. Brown*, *The Pyrimidines*, Interscience, New York, London 1962.

<sup>16)</sup> *N. Yamaoka* und *K. Aso*, *J. Org. Chem.* **27**, 1462 (1962).

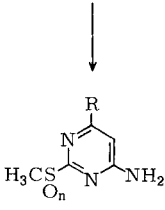
<sup>17)</sup> *T. L. V. Ulbricht* und *C. C. Price*, *J. Org. Chem.* **21**, 567 (1956).



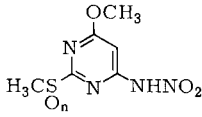
	R
1	OCH <sub>3</sub>
2	Cl



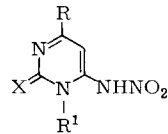
	n
4	1
5	2



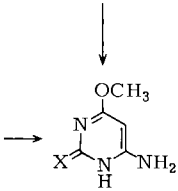
	n	R
6	1	OCH <sub>3</sub>
7	2	OCH <sub>3</sub>
8	1	Cl
9	2	Cl



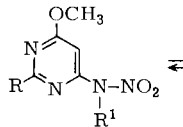
	n
10	1
11	2



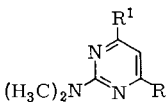
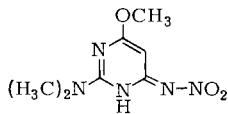
	X	R	R <sup>1</sup>
12	O	OCH <sub>3</sub>	H
13	O	OH	H
14	S	OCH <sub>3</sub>	H
15	O	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
16	O	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>



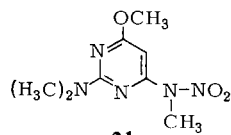
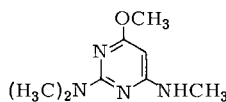
	X
17	O
18	S



	R	R <sup>1</sup>
19	SCH <sub>3</sub>	H
20	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
21	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
22	OCH <sub>3</sub>	H



	R	R <sup>1</sup>
24	Cl	Cl
25	NHCH <sub>3</sub>	Cl



0.44 und 0.54 ppm beobachtet man auch beim Übergang der Sulfoxide **6** und **10** zu den entsprechenden Sulfonen **7** und **11** (Tab. 1).

Ferner zeigen die Sulfoxide und Sulfone charakteristische<sup>18)</sup> IR-Absorptionen bei 1030–1065 cm<sup>-1</sup> bzw. 1140 und 1320 cm<sup>-1</sup>.

Tab. 1. NMR-Spektren von 6-Amino- und 6-Nitramino-pyrimidinen in [D<sub>6</sub>]DMSO bzw. CDCl<sub>3</sub> (δ-Werte, TMS int.)

-6-aminopyrimidin	NH; OH NHNO <sub>2</sub>	5-H s(1)	OCH <sub>3</sub> s(3)	2-Sub- stituent s	N-Alkyl- Sub- stituent
4-Methoxy-2-methylthio- ( <b>1</b> )	6.60 bs(2)	5.47	3.77	2.40 (3)	—
4-Chlor-2-methylthio- ( <b>2</b> )* <sup>1)</sup>	5.16 bs(2)	6.14	—	2.48 (3)	—
4-Methoxy-2-methylsulfinyl- ( <b>6</b> )	7.30 bs(2)	5.86	3.90	2.84 (3)	—
4-Methoxy-2-methylsulfonyl- ( <b>7</b> )	7.40 bs(2)	5.92	3.88	3.28 (3)	—
4-Chlor-2-methylsulfinyl- ( <b>8</b> )	7.74 bs(2)	6.48	—	2.78 (3)	—
4-Methoxy-2-oxodihydro- ( <b>17</b> )	10.44 bs(1) 6.90 bs(2)	4.96	3.70	—	—
4-Methoxy-2-thioxodihydro- ( <b>18</b> )	12.06 bs(1) 7.00 bs(2)	5.42	3.84	—	—
-6-(nitramino)pyrimidin					
4-Methoxy-2-methylsulfinyl- ( <b>10</b> )	13.50 bs(1)	7.22	4.05	2.92 (3)	—
4-Methoxy-2-methylsulfonyl- ( <b>11</b> )	13.40 bs(1)	7.48	4.14	3.46 (3)	—
4-Methoxy-2-oxodihydro- ( <b>12</b> )	11.70 bs(1) 7.66 bs(1)	6.32	3.97	—	—
4-Methoxy-2-methylthio- ( <b>19</b> )* <sup>1)</sup>	9.66 bs(1)	6.95	4.02	2.53 (3)	—
2-Dimethylamino-4-methoxy- ( <b>23</b> )	13.40 bs(1)	6.48	3.90	3.14 (6)	—
N <sup>6</sup> -Methyl-2-dimethylamino- 4-methoxy- ( <b>21</b> )* <sup>1)</sup>	—	6.50	4.00	3.20 (6)	3.80 s(3)
2,4-Dimethoxy- ( <b>22</b> )	—	6.93	3.80	3.80 (3)	—
4-Methoxy-1-methyl-2-oxo- dihydro- ( <b>15</b> )	11.60 bs(1)	6.20	4.02	—	3.32 s(3)
1-Allyl-4-methoxy-2-oxo- dihydro- ( <b>16</b> )	?	6.08	3.96	—	5.80 m(1) 5.20 bs(1) 5.05 m(1) 4.49 m(2)

s = Singulett; bs = breites Singulett; m = Multipllett; () = Zahl der Protonen; \*) in CDCl<sub>3</sub>.

Da die Isolierung von 4(6)-(Nitramino)pyrimidinen bislang lediglich als Nebenprodukt beschrieben wurde, haben wir uns mit der Synthese einiger Vertreter etwas näher beschäftigt. Auf früheren Befunden aufbauend übertrugen wir die gewonnenen Erfahrungen auf das 2-Methylsulfinyl- (**10**) bzw. 2-Methylsulfonyl-4-methoxy-6-(nitramino)pyrimidin (**11**), da sich hier die guten Abgangsgruppen unter nucleophilen Bedingungen<sup>2, 6, 7, 19)</sup> austauschen lassen. Aus der Umsetzung von **10** mit N NaOH bei Raumtemperatur ließ sich zu 75% das 4-Methoxy-6-nitramino-2-oxodihydropyrimidin (**12**) isolieren. Eine Verbesserung der Ausbeute (90%) wurde mit dem Sulfon **11** anstelle des Sulfoxids **10**

<sup>18)</sup> L. J. Bellamy, *Infrared Spectra of Complex Molecules*, 2nd. Ed., S. 350, Methuen, London 1958.

<sup>19)</sup> H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins und C. C. Cheng, *J. Org. Chem.* **27**, 3614 (1962).

Tab. 2. Physikalische Daten von 6-Amino- und 6-(Nitramino)pyrimidinen

-pyrimidin	$pK_s$ -Wert in $H_2O$	$\lambda_{max}$ (nm)	UV-Absorptionsspektren	$\lg \epsilon$	pH- Wert	Mole- küllart
6-Amino-4-methoxy-2- (methylsulfonyl)- (6)		213 240 [270]	4.47	3.90 [3.43]	MeOH	0
6-Amino-4-methoxy-2- (methylsulfonyl)- (7)		215 243 270	4.52	3.80 3.30	MeOH	0
6-Amino-4-chlor-2- (methylsulfonyl)- (8)		242 280		4.14 3.57	MeOH	0
6-Amino-4-methoxy-2- oxodihydro- (17)	4.55 $\pm$ 0.05 10.88 $\pm$ 0.1	[218] 264 271 265	[3.89]	4.25 4.12 3.99	2.0 7.0 13.0	+ 0 -
6-Amino-4-methoxy-2- thioxodihydro- (18)	3.20 $\pm$ 0.1 8.85 $\pm$ 0.06	230 279 301 238 261 268		4.15 4.33 3.99 4.09 4.15	1.0 6.0 11.0	+ 0 -
4-Methoxy-2-methylsulfonyl- 6-(nitramino)- (10)		238 [270] 315	4.20	4.13 [3.98]	MeOH	0
4-Methoxy-2-methylsulfonyl- 6-(nitramino)- (11)		236 272 [305]		4.24 4.01 [3.71]	MeOH	0
4-Methoxy-2-methylthio- 6-(nitramino)- (19)	3.73 $\pm$ 0.1	253 [285] [330] 253 330 255 [280] [310]		4.39 [3.81] [3.40] 4.31 4.04 4.25 [4.08] [3.89]	MeOH 1.0 9.0	0 0 -
4-Methoxy-6-nitramino- 2-oxodihydro- (12)	3.56 $\pm$ 0.1 10.99 $\pm$ 0.1	224 258 233 [253] 334 223 [325] 270	3.94 4.02 4.16	3.79 4.30 [3.78] 4.18 3.89 [3.54]	1.0 6.0 14.0	0 - -

Tab. 2 (Fortsetzung)

-pyrimidin	$pK_s$ -Wert in $H_2O$	$\lambda_{max}$ (nm)	UV-Absorptionsspektren lg $\epsilon$	pH- Wert	Mole- küllart
6-Nitramino-2,4-dioxo- tetrahydro- (13)	5.52 ± 0.1	221	313	3.0	0
	12.91 ± 0.1	[220] 226	[275] 325 339	8.0 14.5	—
			4.27 [3.78] [4.10]	4.05 4.15 4.19	—
4-Methoxy-1-methyl-6- nitramino-2-oxodihydro- (15)	3.78 ± 0.1	[225] 229	327	MeOH	0
		260 264	331	1.0	0
		[235] 263	336	6.0	—
1-Allyl-4-methoxy- 6-nitramino-2-oxo- dihydro- (16)	3.52 ± 0.1	[230] 228	328	MeOH	0
		262 264	332	1.0	0
		[235] 263	336	6.0	—
2-Dimethylamino-4- methoxy-6-(nitramino)- (20 $\rightleftharpoons$ 23)	0.01 ± 0.1	[225] 224	335	MeOH	0
	5.66 ± 0.1	220	316	-2.0	+
		245 251	345 [340]	3.0 9.0	0
2-Dimethylamino-4- methoxy-6-(N-methyl- nitramino)- (21)	1.54 ± 0.09	226	313	MeOH	0
		[266] 244	[305] 313	-1.0 4.0	+
		246 265	4.36 4.35	3.52 3.45	0
2,4-Dimethoxy-6- (nitramino)- (22)	3.82 ± 0.1	223	307	MeOH	0
		[245] 263	322	1.0	+
		245 307	4.02 [3.76] 3.87	4.04 3.91	0

+ = Kation; 0 = Neutralmolekül; — = Monoanion; — — = Dianion; [ ] = Schulter.

erzielt. Die Alkylierung von **12** mit Methyljodid bzw. Allylchlorid führte zu den 1-Alkyl-Derivaten **15** bzw. **16**. Ihre Konstitution ergibt sich aus den UV- und NMR-Spektren und läßt sich noch weiter sichern durch Bestimmung der aciden  $pK_a$ -Werte (Tab. 2) und durch Spektrenvergleich von mindestens jeweils zwei reinen Molekülformen. Die sehr ähnlichen Bandenlagen und Extinktionsverhältnisse in den UV-Spektren sprechen für äquivalente Konstitutionen. Interessant ist der sehr acide Charakter der Nitraminfunktion, der auch nach Alkylierung erhalten bleibt und somit die Ringsubstitution unterstreicht. Ein Abbau des Nitramin-Restes gelingt durch katalytische Reduktion mittels Palladium-Aktivkohle/ $H_2$ , wobei **12** in 6-Amino-4-methoxy-2-oxodihydropyrimidin (**17**) übergeht.

Bei der Umsetzung des Methylsulfinylpyrimidins **10** mit 1N NaSH bei 0°C bildete sich durch nucleophilen Austausch der Methylsulfinyl-Gruppe sowie deren Reduktion<sup>2, 20</sup> ein Gemisch von **14** und **19**, das wegen seiner schwierigen Trennung in die Komponenten durch Methylierung zu einheitlichem **19** charakterisiert wurde. Ganz entsprechend reagiert **7** bei erhöhter Temperatur mit NaSH zu 6-Amino-4-methoxy-2-thioxodihydropyrimidin (**18**) und dem Reduktionsprodukt **1**. Obwohl sich die Sulfone im allgemeinen und im Gegensatz zu den Sulfoxiden als reduktionsstabil erwiesen haben, besitzt der vorliegende Befund schon eine Parallele in der Pyrimidinreihe<sup>21</sup>. **10** reagiert in einer nucleophilen Substitution auch glatt mit Methylat und liefert das 2,4-Dimethoxy-6-(nitramino)pyrimidin (**22**).

Die Aminolyse von **10** und **11** verlief ebenfalls ohne Schwierigkeiten und führte mit überschüssigem ethanolischem Dimethylamin bei Raumtemperatur zum 2-Dimethylamino-4-methoxy-6-(nitramino)pyrimidin (**20**). Seine Methylierung mittels Methyljodid in alkalischer Lösung führte nach mehrtägigem Rühren bei Raumtemp. bzw. bei 60°C wiederum zu einem *N*-Methyl-nitraminopyrimidin-Derivat **21**, dessen Konstitution sich aus der katalytischen Hydrierung zum 2-Dimethylamino-4-methoxy-6-(methylamino)pyrimidin (**26**) ergibt. Letzteres wurde auf eindeutigem Wege ausgehend von 4,6-Dichlor-2-(dimethylamino)pyrimidin (**24**)<sup>21</sup> durch partielle nucleophile Substitution mittels Methylamin zum 4-Chlor-2-dimethylamino-6-(methylamino)pyrimidin (**25**) und anschließende Reaktion mit Natriummethylat dargestellt. Aus dem Vergleich der physikalischen Daten von **20** und **21** kann abgelesen werden (Tab. 2), daß sich die Verbindungen strukturell nicht entsprechen sondern in **20** die Nitramin-Funktion in einer hierzu tautomeren Form vorliegen muß. Die 1-*H*-Formulierung **23** erklärt einmal die bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande im Vergleich zu **21** und zum andern ist sie die Antwort des Systems auf die relativ aciden Eigenschaften der Nitramin-Funktion, die sich bei gleichzeitiger Gegenwart eines basischen Zentrums durch Tautomerisierung innermolekular neutralisiert. Dieser Tatsache trägt auch der relativ hochliegende acide  $pK$  von **20** Rechnung, der mit 5.66 um zwei Einheiten über den normalen Werten von **12**, **15**, **16** und **19** liegt.

Eine interessante Feststellung macht man auch bei der Oxidation des 6-Amino-4-chlor-2-(methylthio)pyrimidins (**2**) mit zwei Äquivalenten *m*-Chlorperbenzoesäure bei 0°C. Als Hauptprodukt entsteht das 6-Amino-4-chlor-2-(methylsulfinyl)pyrimidin (**8**), während das erwartete Sulfon **9** nur in Spuren NMR-spektroskopisch nachweisbar

<sup>20</sup>) T. Zinke, Liebigs Ann. Chem. **416**, 86 (1918).

<sup>21</sup>) W. R. Boon, J. Chem. Soc. **1952**, 1532.

ist. Die Umsetzung von **2** mit einem Äquivalent *m*-Chlorperbenzoesäure bei  $-20^{\circ}\text{C}$  garantiert einen einheitlichen Reaktionsverlauf und liefert das Sulfoxid **8** mit 42% Ausbeute.

Die erfolgreiche direkte Synthese einiger 4(6)-(Nitramino)pyrimidine veranlaßte uns dann, die Darstellung des 6-Amino-4-methoxy-2-methylthio-5-nitropyrimidins (**5**) in Angriff zu nehmen. Dazu erschien es uns zunächst sinnvoll, die Reaktionsbedingungen durch die Anwesenheit von konz. Schwefelsäure so zu modifizieren, daß eine der *Fischer-Hepp-Umlagerung*<sup>22, 23)</sup> analoge Wanderung der Nitrogruppe eines Nitramins in die 5-Stellung des Pyrimidins eintritt, wie dies früher bereits an einem anderen Beispiel<sup>10)</sup> mit Erfolg gezeigt wurde. **1** erwies sich jedoch als ungeeigneter Reaktionspartner für diese Umsetzung, denn es gelang unter den verschiedensten Bedingungen nicht, eine Nitrierung in 5-Stellung zu erreichen. Mit einem 1:1-Gemisch von rauchender Salpetersäure/konz. Schwefelsäure bei  $0^{\circ}\text{C}$  entstand als Hauptprodukt erneut das Nitramin **10** und als Nebenprodukt konnte noch zu 9% das 4-(Nitramino)uracil (**13**), das sich in seinen physikalischen Eigenschaften eindeutig vom 6-Amino-5-nitrouracil<sup>24)</sup> unterscheidet, isoliert werden.

Arbeitet man mit 65proz. Salpetersäure anstelle von rauchender, so resultiert als einziges Reaktionsprodukt das Nitrat von **1**, das bei weiterer Umsetzung mit konz. Schwefelsäure lediglich in das Sulfat übergeht. Die Überführung des letzteren Salzes in das Nitramin **10** schließlich gelang mittels rauchender Salpetersäure.

Unser Dank gilt der *Alexander von Humboldt-Stiftung* für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit, Herrn *L. Kiriasis* für wertvolle experimentelle Hilfe und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung der physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren und spektrophotometrische Bestimmungen der pK-Werte: Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 115/15, der Firma Applied Physics Corp. Kernresonanzspektren: 60-MHz-Gerät der Varian Associates bzw. 100-MHz-Gerät, Modell JNM-MH-100, der Firma Japan Electron Optics Laboratory Co. Ltd. (JEOL). Reinheitsprüfung der synthetisierten Substanzen: durch Dünnschichtchromatographie auf vorgefertigten Folien Kieselgel F 1500 LS 254 bzw. Cellulose F 1440 LS 254 von Schleicher & Schüll. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

### 6-Amino-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**1**)

*Nitrat*: Zu einem mit Eis/Kochsalz gekühlten Gemisch von 3 ml konz. Schwefelsäure und 3 ml konz. Salpetersäure (65%;  $d = 1.40$ ) wird unter Rühren 1.0 g 6-Amino-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**1**) portionsweise so zugegeben, daß eine Innentemp. von  $-3^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe rührt man  $\frac{1}{2}$  h bei  $-5$  bis  $-8^{\circ}\text{C}$  und gießt anschließend auf Eis (ca. 30 g). Der abgeschiedene farblose Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei  $80^{\circ}\text{C}$  getrocknet: 1.11 g (81%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt. Umkristallisation aus 30 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 0.59 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp.  $172^{\circ}\text{C}$  (Schäumen). Durch Einengen des Filtrats und erneute Kristallisation des Rückstands aus 5 ml Methanol erhält man weitere 0.15 g Produkt.

$[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}]\text{NO}_3$  (234.2) Ber. C 30.77 H 4.30 N 23.92 Gef. C 31.01 H 4.20 N 24.03

<sup>22)</sup> O. Fischer und E. Hepp, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **19**, 2991 (1886).

<sup>23)</sup> O. Fischer und E. Hepp, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **20**, 1247 (1887).

<sup>24)</sup> P. Bitterli und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta **34**, 835 (1951).



## Sulfat

a) 0.50 g des Nitrats werden innerhalb von 10 min bei 0–3°C zu 3 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Nach beendeter Zugabe rührt man die Suspension 20 min bei 0 bis –2°C, wobei das Ausgangsmaterial langsam in Lösung geht. Nach weiteren 10 min bei 0–3°C gießt man die nunmehr grünliche Lösung auf Eis. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und bei 70°C getrocknet (0.12 g; 21%). Zur Analyse wird in 2.5 ml Methanol gelöst und mit 5 ml Ether ausgefällt: 0.065 g (11%) farbloser Feststoff vom Schmp. 190–192°C.

[C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS]HSO<sub>4</sub> (269.2) Ber. C 26.77 H 4.12 N 15.61 Gef. C 26.98 H 3.97 N 15.48

Neutralisation des Reaktionsfiltrats mit Ammoniak liefert 0.14 g **1**.

b) 1.0 g **1** wird portionsweise so zu 4 ml konz. Schwefelsäure gegeben, daß eine Innentemp. von 3–5°C nicht überschritten wird. Nach beendeter Zugabe rührt man die Suspension weitere 30 min bei 0°C, wobei das Ausgangsmaterial langsam in Lösung geht. Danach gießt man auf Eis, saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und erhält 1.08 g (69%) farblosen Feststoff, identisch mit dem nach a) erhaltenen Sulfat.

*6-Hydroxy-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (3)*<sup>16)</sup>: Zu einer Lösung von 3.42 g **1** in 40 ml Eisessig und 35 ml Wasser wird unter Eiskühlung im Laufe von 2 min eine Lösung von 1.52 g Natriumnitrit in 7 ml Wasser getropft. Man läßt 1 h rühren, wobei sich **3** aus der dunkelblauen Lösung abscheidet. Nach Absaugen wird mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet (1.15 g). Das Filtrat wird zur Trockne eingeengt, der dunkelgrüne ölige Rückstand mit 50 ml Ethanol versetzt und wieder zur Trockne eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wird in 80 ml siedendem Ethanol gelöst und mit Aktivkohle filtriert. Über Nacht kristallisieren weitere 0.74 g Produkt aus. Ausb. 1.89 g (55%) farblose Nadeln vom Schmp. 198–199°C (Lit.<sup>16)</sup> 191°C).

*6-Amino-4-methoxy-2-(methylsulfinyl)pyrimidin (6)*: 1.0 g **1**<sup>16, 25–27)</sup> wird in 60 ml Chloroform bei –20°C mit einer Lösung von 1.19 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 60 ml Chloroform versetzt. Man rührt anschließend 20 h bei 0°C, saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab, wäscht mit wenig Chloroform und trocknet bei 80°C (0.43 g). Die vereinigten Filtrate werden mit 1 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 80 ml) gewaschen, eingeengt und der Rückstand mit 25 ml Ether  $\frac{1}{2}$  h gerührt, um weitere 50 mg Produkt zu gewinnen. Die 0.48 g (44%) werden aus Wasser umkristallisiert: 0.30 g (27%) farblose Nadeln vom Schmp. 187–189°C.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (187.2) Ber. C 38.49 H 4.85 N 22.45 Gef. C 38.56 H 4.95 N 22.48

*6-Amino-4-methoxy-2-(methylsulfonyl)pyrimidin (7)*: Man gießt die auf 0°C gekühlten Lösungen von 1.0 g **1** in 60 ml Chloroform und von 2.37 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 60 ml Chloroform in einem Guß zusammen. Danach entfernt man die Kühlung und rührt bei Raumtemp. Nach kurzer Zeit (ca. 8–10 min) scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der nach 1 h scharf abgesaugt und mit wenig Chloroform gewaschen wird (0.69 g). Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand intensiv mit 50 ml Chloroform gerührt. Man filtriert vom Unlöslichen ab und gewinnt dabei weitere 0.19 g Produkt. Das Rohprodukt (0.88 g; 74%) ist für die Weiterverarbeitung verwendbar. Zur Analyse wurden 0.69 g aus 40 ml Methanol umkristallisiert und ergaben 0.48 g farblose Nadeln vom Schmp. 217–218°C.

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (203.2) Ber. C 35.46 H 4.46 N 20.68 Gef. C 35.75 H 4.56 N 20.48

Beim Trocknen des Rohproduktes im Trockenschrank tritt Verfärbung nach Bläßrosa ein.

<sup>25)</sup> C. O. Johns und B. M. Hendrix, J. Biol. Chem. **20**, 153 (1915).

<sup>26)</sup> T. Tsuji, S. Watanabe, Y. Nakadai und S. Toyoshima, Chem. Pharm. Bull. **10**, 9 (1962).

<sup>27)</sup> W. Kühnel, Dissertation, Univ. Stuttgart 1955.

6-Amino-4-chlor-2-(methylsulfinyl)pyrimidin (**8**): 1.0 g 6-Amino-4-chlor-2-(methylthio)pyrimidin (**2**)<sup>28-30</sup> wird in 50 ml Chloroform bei  $-20^{\circ}\text{C}$  mit einer Lösung von 1.16 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 50 ml Chloroform versetzt. Man rührt anschließend  $\frac{1}{2}$  h bei  $0^{\circ}\text{C}$ , saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab, wäscht mit Methanol und erhält nach Umkristallisation aus 100 ml Methanol 0.46 g (42%) farblose watteartige Nadeln vom Schmp.  $242-243^{\circ}\text{C}$ .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{OS}$  (191.7) Ber. C 31.34 H 3.16 N 21.93 Gef. C 31.62 H 3.06 N 21.36

4-Methoxy-2-methylsulfinyl-6-(nitramino)pyrimidin (**10**)

a) Zu 24 ml rauchender Salpetersäure ( $d = 1.52$ ) gibt man unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung 6.0 g **1** so langsam zu, daß die Innentemp. zwischen  $0$  und  $1^{\circ}\text{C}$  bleibt. Nach beendeter Zugabe rührt man  $\frac{1}{2}$  h bei  $0$  bis  $-5^{\circ}\text{C}$  und gießt anschließend auf Eis. Nach Reiben mit einem Glasstab tritt langsam Kristallisation ein. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei  $80^{\circ}\text{C}$  getrocknet. Man erhält 4.35 g (53%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt, von dem 1 g nach Umkristallisation aus 50 ml Wasser (Aktivkohle) 0.78 g farblose Nadeln vom Schmp.  $164-165^{\circ}\text{C}$  liefert.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (232.2) Ber. C 31.03 H 3.47 N 24.31 Gef. C 31.06 H 3.61 N 23.88

Wird das umkristallisierte Produkt im Trockenschrank bei  $80^{\circ}\text{C}$  getrocknet, so werden die Kristalle beige. Keine Farbveränderung wird beobachtet, wenn die Kristalle i. Vak. über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet werden. Das Rohprodukt bleibt farblos nach Trocknen bei  $80^{\circ}\text{C}$  und eignet sich bereits zur Weiterverarbeitung.

b) 2.0 g **6** werden wie vorstehend mit 8 ml rauchender Salpetersäure nitriert. Der dabei erhaltene Niederschlag (1.69 g; 68%) zeigt Schmp.  $165-166^{\circ}\text{C}$  und stimmt IR-spektroskopisch mit dem Produkt nach a) überein.

c) Bei  $0^{\circ}\text{C}$  werden 3 ml rauchende Salpetersäure ( $d = 1.52$ ) und 3 ml konz. Schwefelsäure vorsichtig zusammengegeben. Dazu gibt man unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung so langsam 1.0 g **1**, daß die Innentemp. nicht über  $0^{\circ}\text{C}$  steigt (ca. 20 min). Man rührt noch  $\frac{1}{2}$  h bei  $-5$  bis  $-8^{\circ}\text{C}$  und gießt anschließend auf 50 g Eis. Aus der anfangs klaren Lösung scheiden sich nach Reiben mit einem Glasstab und Eiskühlen 0.53 g (39%) farblose Kristalle ab, die gut mit Wasser ausgewaschen und bei  $70^{\circ}\text{C}$  getrocknet werden. Das Produkt stimmt IR-spektroskopisch mit dem nach a) erhaltenen Nitramin überein.

d) 0.80 g **1**-Sulfat werden innerhalb von 20 min so zu 3 ml rauchender Salpetersäure gegeben, daß eine Innentemp. von  $-3^{\circ}\text{C}$  nicht überschritten wird. Danach rührt man  $\frac{1}{2}$  h bei  $-5$  bis  $-8^{\circ}\text{C}$  und gießt anschließend auf Eis. Aus der anfangs klaren Lösung scheiden sich nach Reiben mit einem Glasstab und Eiskühlung 0.28 g (41%) **10** in Form farbloser Kristalle ab, die gut mit Wasser ausgewaschen und bei  $70^{\circ}\text{C}$  getrocknet werden. Das Produkt stimmt IR-spektroskopisch mit authentischem Material überein.

4-Methoxy-2-methylsulfonyl-6-(nitramino)pyrimidin (**11**): 8.0 g **7** werden zu 32 ml rauchender Salpetersäure ( $d = 1.52$ ) unter Rühren und Eis/Kochsalz-Kühlung so langsam zugegeben, daß die Innentemp. zwischen  $-3$  und  $-5^{\circ}\text{C}$  bleibt (ca. 20 min). Danach wird die Lösung  $\frac{1}{2}$  h bei  $-5$  bis  $-8^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend auf Eis gegossen. Der abgeschiedene farblose Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei  $80^{\circ}\text{C}$  getrocknet. Man erhält 7.03 g (72%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt, das für die Weiterverarbeitung verwendbar ist. Umkristallisation von 1.67 g aus 50 ml Wasser ergibt 1.25 g farblose Kristalle vom Schmp.  $167-168^{\circ}\text{C}$  (Schäumen).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  (248.2) Ber. C 29.03 H 3.25 N 22.57 Gef. C 29.24 H 3.33 N 22.47

<sup>28)</sup> J. Baddiley und A. Topham, J. Chem. Soc. 1944, 678.

<sup>29)</sup> T. B. Johnson und C. O. Johns, Am. Chem. J. 34, 175 (1905).

<sup>30)</sup> W. Pfeleiderer und H. Fink, Liebigs Ann. Chem. 657, 149 (1962).

**4-Methoxy-6-nitramino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin (12)**

a) 1.16 g **10** werden mit 15 ml 1 N NaOH 6 h bei Raumtemp. gerührt (rasche Lösung des Methylsulfinyipyrimidins und Abscheidung von öligen Tröpfchen). Man filtriert, säuert mit Eisessig an, saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab und trocknet nach Waschen mit Wasser bei 100°C (0.70 g; 75%). Umkristallisation aus 55 ml Wasser mit Aktivkohle liefert 0.40 g (43%) glänzende farblose Plättchen vom Schmp. 181°C (rote Schmelze mit heftigem Schäumen).

$C_5H_6N_4O_4$  (186.1) Ber. C 32.26 H 3.25 N 30.10 Gef. C 32.00 H 3.46 N 30.11

b) 9.0 g **11** werden mit 108 ml 1 N NaOH wie vorstehend versetzt und die klare Lösung anschließend mit Eisessig angesäuert. Der dabei ausfallende Niederschlag (6.10 g; 90%) ist mit dem oben erhaltenen Produkt identisch und für weitere Umsetzungen rein genug.

**4-(Nitramino)uracil (13)**: Nach Abtrennen des bei **10** unter Vorschrift c) erhaltenen Hauptproduktes scheidet sich beim Stehenlassen aus dem Filtrat ein weiterer Niederschlag ab, der sich als chromatographisch einheitlich erwies. Er wird scharf abgesaugt, mit Wasser gewaschen und liefert nach Trocknen bei 80°C 0.09 g (9%) farblosen Feststoff vom Schmp. > 330°C.

$C_4H_4N_4O_4$  (172.1) Ber. C 27.92 H 2.34 Gef. C 27.71 H 2.31

**4-Methoxy-1-methyl-6-nitramino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin (15)**: Die Lösung von 3.7 g **12** in 44 ml 1 N NaOH und 10 ml Wasser wird nach Zugabe von 3.1 ml Methyljodid 96 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtrieren wird das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Man saugt den ausfallenden Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und erhält nach Trocknen bei 100°C 2.32 g (58%) chromatographisch einheitliches Produkt. Umkristallisation von 0.185 g aus 20 ml Wasser lieferte 0.12 g farblose Kristalle vom Schmp. 178–179°C (Schäumen).

$C_6H_8N_4O_4$  (200.2) Ber. C 36.00 H 4.03 N 27.99 Gef. C 36.11 H 4.17 N 27.97

**1-Allyl-4-methoxy-6-nitramino-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin (16)**: 0.37 g **12** werden in 4.4 ml 1 N NaOH nach Zugabe von 0.40 ml Allylchlorid 3 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach 18tägigem Stehenlassen bei Raumtemp. wird zunächst der watteartige Niederschlag abgesaugt und das Reaktionsfiltrat mit Eisessig angesäuert, wobei ein weiterer Niederschlag zur Abscheidung gelangt. Er wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und liefert nach Trocknen bei 80°C 90 mg (20%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt. Umkristallisation aus 8 ml Wasser ergibt 44 mg (10%) glänzende beige Plättchen vom Schmp. 163–164°C (Schäumen).

$C_8H_{10}N_4O_4$  (226.2) Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.65 H 4.60 N 24.73

**6-Amino-4-methoxy-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin (17)**: Eine Suspension von 3.98 g **12** in 100 ml Wasser/200 ml Methanol wird mit insgesamt 1.0 g Palladium auf Aktivkohle (5% Pd)/H<sub>2</sub> in der Schüttelente hydriert. Nach 5 Tagen kommt die Reduktion zum Stillstand. Man verdünnt mit etwas Methanol, erhitzt zum Sieden und filtriert heiß vom Katalysator ab. Durch Einengen des Filtrats erhält man 2.52 g (83%) chromatographisch einheitliches amorphes Rohprodukt, das aus Wasser 2.15 g (70%) farblose Kristalle vom Schmp. 220°C liefert.

$C_5H_7N_3O_2$  (141.1) Ber. C 42.55 H 5.00 N 29.78 Gef. C 42.38 H 4.95 N 29.53

**6-Amino-4-methoxy-2-thioxo-1,2-dihydropyrimidin (18)**: Zu 16.5 ml einer frisch hergestellten 1 N NaSH-Lösung werden 1.52 g 4-Amino-6-methoxy-2-(methylsulfonyl)pyrimidin (**7**) zugefügt. Man kocht 1.5 h unter Rückfluß, läßt abkühlen, saugt die farblosen Nadeln ab und erhält nach Trocknen bei 100°C 0.18 g 6-Amino-4-methoxy-2-(methylthio)pyrimidin (**1**). Das Produkt stimmt IR-spektroskopisch mit einem nach Johns und Hendrix<sup>25)</sup> dargestellten Präparat überein. Das Reaktionsfiltrat wird dreimal mit jeweils 20 ml Chloroform extrahiert und die organische Phase anschließend zur Trockne eingeengt, um weitere 0.033 g **1** zu gewinnen. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit Eisessig saugt man den abgeschiedenen farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und erhält nach Trocknen bei 100°C 0.38 g (38%) chromatographisch ein-

heitliches **18**. Beim Aufarbeiten des Filtrats fallen noch weitere 0.080 g an. Umkristallisation der 0.46 g aus Wasser ergibt 0.31 g (31%) farblose Kristalle mit folgendem Schmelzverhalten: ab 219°C beginnendes Sintern, bei 234–236°C klare Schmelze.

$C_5H_7N_3OS$  (157.2) Ber. C 38.20 H 4.49 N 26.73 Gef. C 38.10 H 4.75 N 26.65

*4-Methoxy-2-methylthio-6-(nitramino)pyrimidin (19)*: Zu 9.5 ml einer frisch hergestellten wäbr. 1 N NaSH-Lösung und 5 ml Wasser gibt man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 10 min 1.0 g **10**. Unter Schäumen tritt Auflösung ein. Man läßt 1 h rühren und dann über Nacht im Kühlschrank stehen. Anschließend filtriert man von abgeschiedenen öligen Tröpfchen, behandelt die Lösung mit Dowex 50 ( $H^{\oplus}$ -Form) bis pH 5 erreicht ist, filtriert vom Ionenaustauscher ab und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 15 ml Methanol aufgenommen und zu einem gelben Schaum, bestehend hauptsächlich aus **14** und **19**, eingengt. Anschließend löst man in 9.4 ml 1 N NaOH und gibt unter starkem Rühren 0.35 ml Methyljodid zu. Nach ca. 4 min scheidet sich ein glänzender farbloser Niederschlag ab, der nach 1 h abgesaugt und in 6 ml Wasser gelöst wird. Man säuert mit Eisessig an, saugt den Niederschlag (0.33 g) ab und gewinnt durch Ansäuern auch des Reaktionsfiltrats eine 2. Fraktion (0.09 g). Umkristallisation aus Isopropylalkohol/Wasser ergibt 0.32 g (34%) farblose Nadeln vom Schmp. 112–113°C.

$C_6H_8N_4O_3S$  (216.2) Ber. C 33.33 H 3.73 N 25.91 Gef. C 33.63 H 3.96 N 25.82

*2-Dimethylamino-4-methoxy-6-(nitramino)pyrimidin (20  $\rightleftharpoons$  23)*

a) 0.23 g **10** werden in 5 ml 16proz. ethanolischem Dimethylamin 24 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt ein, löst das zurückbleibende Öl in 5 ml Wasser und säuert mit Eisessig an. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet: 0.15 g (70%) chromatographisch einheitliches Rohprodukt. Umkristallisation aus 9 ml Wasser ergibt 0.10 g (47%) farblose Nadeln vom Schmp. 147–148°C.

$C_7H_{11}N_5O_3$  (213.2) Ber. C 39.43 H 5.20 N 32.85 Gef. C 39.62 H 5.20 N 32.99

b) 2.0 g **11** werden wie vorstehend mit 45 ml 16proz. ethanolischem Dimethylamin umgesetzt und anschließend im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 12 ml Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Der abgeschiedene Niederschlag (1.23 g; 72%) stimmt IR-spektroskopisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt überein.

*2-Dimethylamino-4-methoxy-6-(N-methylnitramino)pyrimidin (21)*: 0.32 g **20** werden in 1.65 ml NaOH und 4 ml Wasser durch kurzes Erhitzen gelöst, dann gekühlt, mit 2.75 ml Methyljodid versetzt und 48 h bei 60°C gerührt. Die abgeschiedenen watteartigen Nadeln werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 80°C getrocknet (0.090 g). Danach versetzt man das Reaktionsfiltrat mit 1.65 ml 1 N NaOH und 2 ml Methyljodid und rührt weitere 4 Tage bei 60°C. Die 2. Fraktion wird abgesaugt (0.082 g) und führt zu einer Gesamtausb. von 0.172 g (50%). Für die Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert: farblose Nadeln vom Schmp. 95–96°C.

$C_8H_{13}N_5O_3$  (227.2) Ber. C 42.29 H 5.77 N 30.82 Gef. C 42.30 H 5.68 N 30.97

*2,4-Dimethoxy-6-(nitramino)pyrimidin (22)*: 1.0 g **10** wird mit 15 ml Natriummethylatlösung, die 100 mg Natrium enthält, versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 3 h bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit 10 ml Wasser, behandelt die Lösung mit Dowex 50 ( $H^{\oplus}$ -Form) bis pH 5 erreicht ist, filtriert vom Ionenaustauscher ab und engt zur Trockne ein. Den Rückstand löst man in der Hitze mit 25 ml Isopropylalkohol, filtriert vom Ungelösten ab, kocht mit Aktivkohle und läßt erkalten. Durch Einengen auf ca. 10 ml und Verdünnen mit Petrolether (50–70°C) scheidet sich ein farbloser voluminöser Niederschlag ab (0.17 g), der erneut in wenig Wasser gelöst wird. Nach Zugabe von wenig Essigsäure wird erhitzt, bis Lösung eingetreten ist, beim Abkühlen erhält man 0.12 g (22%) farblose Kristalle vom Schmp. 118°C.

$C_6H_8N_4O_4$  (200.2) Ber. C 36.00 H 4.03 N 27.99 Gef. C 36.05 H 4.04 N 27.93

4-Chlor-2-dimethylamino-6-(methylamino)pyrimidin (**25**): 5.0 g 4,6-Dichlor-2-(dimethylamino)pyrimidin (**24**)<sup>21)</sup> werden in 25 ml 10proz. propanolischer Methylamin-Lösung suspendiert und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wird 2 h im kochenden Wasserbad erhitzt, im Rotationsverdampfer eingeengt und der Rückstand aus 50 ml Wasser umkristallisiert: 3.6 g (74%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 71°C. Lit.<sup>21)</sup> Schmp. 78°C.

2-Dimethylamino-4-methoxy-6-(methylamino)pyrimidin (**26**)

a) 0.5 g **25** werden in 20 ml 1 N Natriummethylat-Lösung im Autoklaven 12 h auf 150–160°C erhitzt. Man engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in 20 ml Wasser, neutralisiert mit Eisessig und saugt von wenig abgeschiedenem Niederschlag ab. Das Filtrat wird wieder zur Trockne eingeengt, der Rückstand in 10 ml Chloroform/Methanol (10/1) aufgenommen und über eine Kieselgelsäule (3 × 20 cm) im gleichen Gemisch chromatographiert. Man sammelt Fraktionen von 50 ml und findet das gesuchte Produkt in den Fraktionen 6–12. Sie werden gemeinsam eingeengt und der Rückstand aus 15 ml n-Pentan umkristallisiert: 0.325 g (67%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 45°C.

$C_8H_{14}N_4O$  (182.1) Ber. C 52.76 H 7.74 N 30.76 Gef. C 53.00 H 7.79 N 30.92

b) 0.05 g **21** werden in 20 ml Ethanol mit 0.05 g Palladium/Aktivkohle (10%) in der Schüttelente über Nacht hydriert. Man filtriert ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 5 ml Petrolether um: 0.03 g (75%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 45°C, spektrophotometrisch und chromatographisch identisch mit dem Produkt nach a).

[184/77]