

# Beitrag zur Umsetzung von methylierten Pyrimidinen mit Formaldehyd

VON ELMAR PROFFT und HEINZ RADDATZ

## Inhaltsübersicht

Einige monomethylierte und dimethylierte Pyrimidine wurden der Reaktion mit Formaldehyd zum Zwecke der Darstellung von Oxyäthylverbindungen unterworfen. Während das 4-Methylpyrimidin nach OVERBERGER und KOGON mit Formaldehyd, wenn auch nur teilweise, reagierte, zeigte sich, daß in 2- bzw. 2,6-Stellung chlorierte Methylpyrimidine unter Abspaltung von Salzsäure keine Oxyäthylverbindungen ergaben. Dagegen ließen sich das 2-Propoxy-4,6-dimethylpyrimidin, wenn auch in nur sehr geringer Ausbeute, und besser das 2,6-Dipropoxy-4-methylpyrimidin mit Formaldehyd in die entsprechenden Oxyäthylpyrimidine überführen. Der Reaktionsablauf gestaltet sich erheblich schwieriger und unter wesentlich schlechteren Ausbeuten als die Umsetzung von Formaldehyd mit reaktionsfähigen Methyl- oder Dimethylpyridinen.

Von besonderem Interesse sind die Vinylverbindungen des Pyrimidins, die aus 2- bzw. 4- bzw. 6-Methylpyrimidin oder Di- bzw. Trimethylpyrimidinen mit Methylgruppen in dieser Stellung zugänglich sein sollten. Dazu ist die Gewinnung der entsprechenden Äthanole, die nach der klassischen Arbeitsweise durch Umsetzung der Methylpyrimidine mit Formaldehyd zu synthetisieren sind, erforderlich.

Wegen der Eigenart dieser Methylpyrimidine von nicht typisch heterocyclischem Charakter, nämlich unter Berücksichtigung der durch die 5-Stellung im Pyrimidinring gleichzeitig verliehenen aromatischen Eigenschaft, erschien indessen die Reaktion mit Formaldehyd, die selbst bei den reaktionsfähigen Methylpyridinen nicht zu vollständigen Umsetzungen führt, schwierig.

In der Literatur ist hierüber bis auf eine Arbeit von OVERBERGER und KOGON<sup>1)</sup> bislang nicht berichtet worden. Diese beschäftigt sich hierzu mit der Umsetzung des 4-Methylpyrimidins, sowie des 2-N,N-Dimethylamino-4-methylpyrimidins mit Formaldehyd. Bei der Umsetzung von 4-Methylpyrimidin mit Paraformaldehyd in etwa 1/10 Mol-

<sup>1)</sup> C. G. OVERBERGER u. I. C. KOGON, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1879 (1954).

Ansatz im Rohr gelangten die Verfasser in 32,2proz. Ausbeute zu 4-( $\beta$ -Oxyäthyl)-pyrimidin. Unter Berücksichtigung des wieder gewonnenen Pyrimidins betrug die Ausbeute an Rohprodukte 87%.

Wir setzten 4-Methylpyrimidin zunächst mit Formalin bei Temperaturen um 190° um, wobei neben unveränderter Ausgangssubstanz nur harzige Produkte entstanden. Bei weiteren Versuchen wurde Paraformaldehyd verwendet. Es zeigte sich, daß sich beim Arbeiten in einem Glasautoklaven im Ölbad, bei dem der obere Teil des Autoklaven aus dem Bad herausragte, darin Paraformaldehyd absetzte, also an der Reaktion nicht teilnahm. Demzufolge wurde wiederum Ausgangssubstanz, neben harzigem Rückstand, isoliert. Wurde dagegen die Reaktion im gleichmäßig beheizten Rohr bei Temperaturen um 150° durchgeführt, so konnte der gewünschte Äthanol erhalten werden, wobei unsere Ausbeuten nicht ganz diejenigen von OVERBERGER und KOGON erreichten, die Substanz aber ausweislich des Siedepunktes reiner ist.

Wie verhalten sich nun substituierte methylierte Pyrimidine bei der Reaktion mit Formaldehyd?

Bei dem Versuch, 2,6-Dichlor-4-methylpyrimidin mit Formaldehyd-lösung umzusetzen, trat erwartungsgemäß starke Abspaltung von HCl unter Bildung einer guten Ausbeute sehr hoch schmelzender Substanz ein, die leicht löslich in Natronlauge ist, ein Hinweis dafür, daß offensichtlich eine oder zwei am Kern stehende OH-Gruppen bei der Reaktion ausgebildet wurden.

Solche halogenhaltige Substanzen dürften beim Erhitzen wegen der Beweglichkeit der Chloratome in 2- und 6-Stellung mit Formaldehyd-lösungen kaum Äthanole zu bilden in der Lage sein.

Auch ein Pyrimidin, das nur ein Cl-Atom im Molekül besitzt, nämlich das 2-Chlor-4,6-dimethylpyrimidin, verhielt sich bei der Umsetzung mit Formaldehyd ähnlich (vgl. Tabelle); es resultierte eine festes, verharztes, in Äther unlösliches Produkt.

Nicht sehr viel günstiger war der Ausgang von Versuchen, die mit 2-Propoxy-4,6-dimethylpyrimidin vorgenommen wurden. Theoretisch können zwei Methylgruppen mit Formaldehyd reagieren. Bei dem Studium des Reaktionsablaufes ergab sich an Hand von vier Versuchen bei verschiedenen Temperaturen und Zeiten, daß er schwierig ist. Wohlcharakterisierte Produkte konnten in nennenswerter Menge nicht isoliert werden. Die bei Destillation der Reaktionsprodukte verbleibenden Harze sprechen für die Unbeständigkeit der zweifellos in nicht unerheblicher Menge entstandenen Kondensationsprodukte. Das Beispiel 9 läßt allerdings Bildung von monomerer, nicht näher charakterisierter, aber vorhandener Oxyäthyl-Verbindung erkennen.

Tabelle

| Nr. | Ausgangspyrimidin<br>Mol                    | HCHO<br>Mol                                  | Arbeits-<br>bedingungen    | Reaktionsprodukt   | Eigenschaften<br>Ausbeute   | Bemerkungen  |
|-----|---|--|----------------------------|--|---|--|
| 1   | 4-Methylpyrimidin<br>0,05                   | Formalin 30proz.<br>0,05 + 3 Tr.<br>Eisessig | 6,5 h 190°<br>(Autoklav)   | Ausgangssubstanz<br>+ harziger Rück-<br>stand                |   |  |
| 2   | 4-Methylpyrimidin<br>0,106                  | Paraformaldehyd<br>0,1                       | 3,5 h 165°<br>(Autoklav)   | 57% Ausgangs-<br>substanz + harzi-<br>ger Rückstand          |   | Am aus dem Ölbad<br>herausragenden nicht<br>beheizten Autoklaven-<br>oberteil schied sich<br>Paraformaldehyd ab  |
| 3   | 4-Methylpyrimidin<br>0,106                  | Paraformaldehyd<br>0,1                       | 3,5 h 150°<br>(Rohr)       | 4-(β-Oxyäthyl)-<br>pyrimidin                                 | 80,5% Ausb. (bei Be-<br>rückichtig. d. zurück-<br>erhalt. Pyrimidins)<br>Kp. <sub>10</sub> 130–35°,<br>n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5344<br>(OVERBERGER u. KO-<br>GON <sup>1</sup> )<br>Kp. <sub>10</sub> 132–139° 87%) |  |
| 4   | 2-Chlor-4,6-dime-<br>thyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin 30proz.<br>0,05                     | 7 h 150°<br>(Autoklav)     | 5 g festes, hell-<br>braunes, verharztes<br>Produkt, unl. Ä. |   | Beim Öffnen des Auto-<br>klaven Geruch nach<br>Methanol  |
| 5   | 2,6-Dichlor-4-me-<br>thyl-pyrimidin<br>0,1  | Formalin 30proz.<br>0,1                      | 7 h 190°<br>(Glasautoklav) | 13,5 g gelbbr.<br>festes Produkt                             | F. > 430°; unl. W., A.<br>u. verd. HCl, ll. verd.<br>NaOH   | Viel HCl wurde abge-<br>spalten; Reaktions-<br>produkt nicht näher<br>untersucht. Ein glei-<br>ches Ergebnis wurde<br>bei 3 h bei 130° im<br>Autoklaven erhalten |

Tabelle (Fortsetzung)

| Nr. | Ausgangspyrimidin<br>Mol                 | HCHO<br>Mol                          | Arbeits-<br>bedingungen  | Reaktionsprodukt                                     | Eigenschaften<br>Ausbeute  | Bemerkungen  |
|-----|--|--------------------------------------|--------------------------|--|--|--|
| 6   | 2-Propoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin 30proz.<br>0,05             | 6 h 190°<br>(Autoklav)   | Im wesentl. Ausgangssubst. + 1,6 g verharzt. Produkt |  | Laut Kp. und N-Gehalt  |
| 7   | 2-Propoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin + etwas Hydrochinon<br>0,05 | 1 h 150°<br>(Autoklav)   | 75% Ausgangssubstanz + 0,7 g verharzt. Produkt.      |  |  |
| 8   | 2-Propoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin + etwas Hydrochinon<br>0,05 | 5 h 150°<br>(Autoklav)   | 67% Ausgangssubst. + 1,0 g verharzt. Produkt         |  |  |
| 9   | 2-Propoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin + 3 Tr. Eisessig<br>0,05    | 6,5 h 190°<br>(Autoklav) | 68% Ausgangssubstanz + 1,2 g verharzt. Produkt       | bei 148–163°/12 siedeten 0,8 g n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,5033; stark von Ausgangssubst. (n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4890) unterschieden. Offensichtlich 2-Propoxy-methyl-β-oxy-äthylpyrimidin in sehr geringer Ausbeute |  |
| 10  | 2,6-Dipropoxy-4-methyl-pyrimidin<br>0,05 | Formalin 30proz.<br>0,05             | 10 h 190°<br>(Autoklav)  | Ausgangssubst. + geringe Mengen Harz                 |  | 67% des eingesetzten 4-Methyl-2,6-dipropoxy-pyrimidins wurden zurückgewonnen |

Tabelle (Fortsetzung)

| Nr. | Ausgangspyrimidin<br>Mol                      | HCHO<br>Mol            | Arbeits-<br>bedingungen                        | Reaktionsprodukt                                       | Eigenschaften<br>Ausbeute   | Bemerkungen  |
|-----|---|------------------------|--|--|---|--|
| 11  | 2,6-Dipropoxy-4-<br>methyl-pyrimidin<br>0,105 | Paraformaldehyd<br>0,1 | 3 h 170°<br>(Autoklav)                         | 4-( $\beta$ -Oxyäthyl)-<br>2,6-dipropoxy-<br>pyrimidin | farbl. Öl, Kp <sub>18</sub> 190°,<br>n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4920, $\sim$ 23%<br>(bei Berücksichtig. d.<br>zurückhalt. Pyrimi-<br>dins) dumpfig, fischart.<br>Geruch | Analyse: ber. N 11,66%<br>gef. N 11,90%  |
| 12  | 2,6-Dipropoxy-4-<br>methyl-pyrimidin<br>0,105 | Paraformaldehyd<br>0,1 | 3 h 150°<br>1 h 160°<br>1 h 170°<br>(Autoklav) | 4-( $\beta$ -Oxyäthyl)-<br>2,6-dipropoxy-<br>pyrimidin | Kp <sub>12</sub> 192—193°<br>n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4925;<br>18% (bei Berücksicht.<br>des zurückgehaltenen<br>Pyrimidins)   |  |
| 13  | 2,6-Dipropoxy-4-<br>methyl-pyrimidin<br>0,105 | Paraformaldehyd<br>0,1 | 20 h 150—160°<br>(Rohr)                        | 4-( $\beta$ -Oxyäthyl)-<br>2,6-dipropoxy-<br>pyrimidin | Kp <sub>0,4</sub> 128—132°,<br>n <sub>D</sub> <sup>20</sup> 1,4921.<br>24% (unter Berück-<br>sichtigung des zu-<br>rückhalt. Pyrimidins)                                    | Analyse: ber. N 11,66%<br>gef. N 11,88%<br>4,5 g goldgelber, harzi-<br>ger Destillationsrück-<br>stand |

Im weiteren Verlauf der Arbeit überprüften wir noch das Verhalten von 2,6-Dipropoxy-4-methylpyrimidin. Diese Reaktion war durchführbar. Auch in diesem Falle erwies sich die Anwendung von Paraformaldehyd günstiger als diejenige von Formalin. Es wird daher auch für Reaktionen von 2-Propoxy-4,6-dimethylpyrimidin mit Formaldehyd zweckmäßiger die Anwendung von Paraformaldehyd statt Formalin, wie in den von uns beschriebenen Versuchen, empfohlen. Die genannte Dipropoxyverbindung konnte bei Versuchen in einem im Unterteil erhitzten Glasautoklaven in etwa 23proz. Rohausbeute, bei Berücksichtigung des zurückerhaltenen Pyrimidins, in 4-( $\beta$ -Oxyäthyl)-2,6-dipropoxy-pyrimidin (ausweislich Analyse) übergeführt werden. Bei Versuchen im gleichmäßig beheizten Rohr waren die Ergebnisse nicht anders, indessen war das Umsetzungsprodukt reiner, Ausbeute 24%.

Im ganzen gesehen trifft unsere Erwartung zu, daß sich manche Pyrimidinverbindungen gar nicht oder nur schwer mit Formaldehyd umsetzen lassen. Das gilt vor allen Dingen bei in 2- oder 6-Stellung halogensubstituierten Pyrimidinen. Andererseits ist es möglich, bei Alkoxy-pyrimidinen die Umsetzung zu Alkoxy-pyrimidyl-äthanolen durchzuführen.

Vor allen Dingen ist dies bei 2,6-Dialkoxy-4-methylpyrimidinen der Fall, wie das Beispiel der Dipropoxyverbindung zeigt.

Die Versuche werden weiter verfolgt.

*Merseburg, Forschungsinstitut bei der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg*

Bei der Redaktion eingegangen am 31. März 1960.