

Heteroarylierungen mit quartärsubstituierten Pyrimidinsalzen¹

Cyanopyrimidine, Pyrimidincarbonsäuren und deren
Derivate

Von

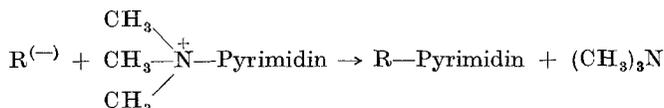
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 26. Mai 1956)

Durch Umsatz von 2- und 4-quartärsubstituierten Pyrimidinsalzen mit Kaliumcyanid werden neue Cyanopyrimidine erhalten. Die Umwandlung dieser Cyanoverbindungen in Carbonamide, Thiocarbonamide, Carbonsäuren, Ester und Ketone wird beschrieben. Durch Umlagerung von 2,6-Dimethoxy-4-cyano-pyrimidin und nachfolgende Verseifung wird das N,N-Dimethylorotsäureamid erhalten.

In einer vorhergehenden Mitteilung² wurde von uns über die Heteroarylierung des in anionischer Form (als Alkalisalz) vorliegenden Aminobenzolsulfonamid mit Pyrimidylresten berichtet. Die dazu verwendeten Salze von quartärsubstituierten Pyrimidinen sollten, dem in der genannten



Mitteilung beschriebenen Heteroarylierungsprinzip folgend, auch geeignet sein, mit Alkalisalzen der Blausäure (Cyanidion) in gleicher Weise unter Bildung von cyansubstituierten Pyrimidinen in Reaktion zu treten.

¹ Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider verdanke ich Anregungen und wertvolle Diskussionen zu dieser Arbeit. Die Arbeit wurde von den Österr. Stickstoffwerken, Linz, in dankenswerter Weise gefördert. Teile dieser Veröffentlichung sind Gegenstand einer österr. Patentanmeldung (A 342554 vom 18. 6. 1954).

² Mh. Chem. 87, 136 (1956).

Die in diesem Falle erfolgende Heteroarylierung eines Kohlenstoffatoms (zum Unterschied von der Heteroarylierung des N_1 -Stickstoffatoms bei Sulfonamiden) erfolgt tatsächlich mit guter Ausbeute.

Die beste Ausführungsform für die Herstellung der neuen Cyanopyrimidine besteht in einem Umsatz von quartärsubstituiertem Pyrimidinsalz mit überschüssigem Kaliumcyanid in Lösung von Acetamid und Benzol oder Acetamid allein als Lösungsvermittler bei zirka 80 bis 90°. Der Ablauf der Reaktion kann am entweichenden Trimethylamin verfolgt werden (Vers. 1, 2, 3).

Auf diese Weise wurde aus 2-Trimethylammonium-4,6-dimethylpyrimidinchlorid³ das 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin (I) (Vers. 1), aus 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid³ das 4-Cyano-2,6-dimethyl-pyrimidin (II) (Vers. 2) und aus 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid³ das 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin (III) (Vers. 3) gewonnen.

Das Cyanopyrimidin (III) wurde außerdem noch durch Eintragen von 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid in eine konz. wäßrige Kaliumcyanidlösung und Stehenlassen bei 20° in schlechterer Ausbeute gewonnen (Vers. 3a). Umsetzungen der obengenannten Quartärsalze mit Kaliumcyanid bei 60° in Methanol oder Wasser führten zu vollständiger Verharzung des Ansatzes.

Zahlreiche Versuche, diese neuen Cyanopyrimidine aus den dazugehörigen Chlorpyrimidinen durch Austausch des Halogens gegen den Cyanrest zu gewinnen (z. B. mit Kaliumcyanid in Acetamidenschmelze oder in alkohol. Lösung bzw. mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin) blieben erfolglos. So konnte unter milden Reaktionsbedingungen meist das Startmaterial regeneriert werden, während eine Verschärfung der Bedingungen stets zu vollständiger Verharzung führte.

Die neuen Nitrile (I, II, III) sind charakteristisch (amidartig) riechende, ziemlich flüchtige, im Vak. destillierbare Verbindungen, welche in organischen Solventien leicht und in warmem Wasser ziemlich leicht löslich sind. Bemerkenswert ist ihre abnorm leichte Verseifbarkeit. So wurde schon durch Erhitzen der entsprechenden Cyanopyrimidine mit Wasser (und etwas Ammoniak) das 2-Carbonamido-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV) (Vers. 4), das 4-Carbonamido-2,6-dimethyl-pyrimidin (V) (Vers. 6) und das 4-Carbonamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VI) (Vers. 7) in guter Ausbeute erhalten. Die Amide (IV, V, VI) sind in Wasser ziemlich leicht löslich, während sie von Äther und Benzol nur sehr schwer gelöst werden. Beim Erwärmen der Amide mit verd. Natronlauge tritt Ammoniakentwicklung auf (Bildung der Alkalisalze der Carbonsäuren, siehe unten), während die saure Hydrolyse im Falle des 2-Carbonamido-

³ Mh. Chem. 87, 131 (1956).

4,6-dimethyl-pyrimidin unter Decarboxylierung zum 4,6-Dimethylpyrimidin⁴ (XV) führt (Vers. 5).

Die Cyanopyrimidine (I, II, III) wurden außerdem durch die mit bemerkenswerter Leichtigkeit vor sich gehende Anlagerung von Schwefelwasserstoff (in Gegenwart von katalyt. Mengen Diäthylamin) in die entsprechenden, gelb gefärbten Thiocarbonamide (VII, VIII, IX) verwandelt (Vers. 8, 9, 10).

Die alkalische Hydrolyse der neuen Cyanoverbindungen (I, II, III) mit der berechneten Menge verd. Natronlauge führt unter Ammoniakentwicklung zu den entsprechenden Carboxypyrimidinen, und zwar zur 4,6-Dimethyl-pyrimidin-carbonsäure-(2)⁵ (X) (Vers. 11), zur 2,6-Dimethyl-pyrimidin-carbonsäure-(4) (XII) (Vers. 12) und zur 2,6-Dimethoxy-pyrimidin-carbonsäure-(4) (XIII) (Vers. 13). Die Carbonsäuren reagieren in wäßriger Lösung stark sauer (kongosauer) und decarboxylieren bei ihrem Zersetzungspunkt (Vers. 11).

Beim Umsatz des Cyanopyrimidins (I) mit 1 Mol Wasser in Gegenwart von methylalkohol. Salzsäure konnte der entsprechende 4,6-Dimethylpyrimidin-carbonsäuremethylester-(1) (XI) (Vers. 14) erhalten werden. Trotz der relativ milden Bedingungen dieser Reaktion tritt aber bereits Decarboxylierung der wohl intermediär gebildeten Carbonsäure (X) zum 4,6-Dimethylpyrimidin (XV) in größerem Ausmaß ein.

Durch Umsatz des 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidins (I) mit Phenylmagnesiumbromid konnte die allerdings mit schlechter Ausbeute erfolgende Darstellung eines Pyrimidylketons (Phenylpyrimidylketon, XIV) gezeigt werden (Vers. 15).

Dimethylorotsäureamid

Das 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin (III) wurde in Gegenwart von überschüss. Methyljodid bei 120° in das vermutliche 1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-4-cyano-tetrahydro-pyrimidin umgelagert. (Eine entsprechende Umlagerung wurde bereits am 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin⁶ ausgeführt.) Das nicht analysierte Umlagerungsprodukt wird durch Verseifung mit Wasser in das zu (VI) isomere 1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-4-carbonamido-tetrahydro-pyrimidin (XVI) (Dimethylorotsäureamid) übergeführt (Vers. 16).

Umsetzungen von Quartärsalzen, allerdings anderer Struktur, mit Alkalicyaniden wurden bereits vielfach, allerdings mit wechselndem Erfolg, ausgeführt^{7, 8}.

⁴ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1531 (1899).

⁵ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1532 (1899).

⁶ H. J. Fischer und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 727 (1932).

⁷ J. H. Brewster und E. L. Eliel, Carbon-Carbon Alkylations with Amines and Ammonium Salts. Org. React. **7**, S. 99. J. Wiley. 1953.

Die unseres Ermessens naheliegendste Hypothese für das auffallend leichte Eintreten der Reaktion zwischen quartärem Pyrimidinsalz und Alkalicyanid (und auch Sulfanilamidnatrium²) besteht darin, daß infolge der Elektronenavidität der Kernstickstoffatome des Pyrimidylrestes relativ starke Positivierung der Kern-C-Atome 2 und 4 bzw. 6 anzunehmen ist. Befindet sich an den genannten Stellen des Pyrimidinkernes eine stark elektronenaffine (positiv geladene) Trimethylammoniumgruppierung, so wird die Bindung von diesem Substituenten zum entsprechenden Kern-C-Atom (2 bzw. 4) derart geschwächt, daß nucleophile Verdrängungsreaktionen mit stark nucleophilen Anionen⁹ möglich werden, um so mehr, als das entstehende flüchtige Trimethylamin für eine günstige Gleichgewichtsverschiebung sorgt.

Wird der stark elektronenavide Pyrimidinkern im Quartärsalz durch den Phenylrest ersetzt, so tritt, wie der Umsatz von Phenyltrimethylammoniumchlorid mit Kaliumcyanid in Acetamid zeigt, keine der Bildung von Pyrimidinnitril vergleichbare Reaktion zu Benzonnitril ein (Vers. 17).

Befindet sich an den genannten Stellungen (2 oder 4 bzw. 6) des Pyrimidinrestes ein weniger elektronenaffiner Substituent, wie z. B. Chlor, so ist die Reaktivität dieser C—Cl-Bindung zu gering, um unter *ähnlichen* milden Reaktionsbedingungen, wie sie bei Anwesenheit einer quartären Ammoniumgruppe als Substituent genügen, einen Umsatz mit Cyanidion zu erzielen.

Die oben beschriebene Reaktionsfreudigkeit der möglicherweise unter *schärferen* Reaktionsbedingungen wohl entstehenden Cyanopyrimidine könnte als Erklärung für das mehrfach beobachtete Versagen der Reaktion zwischen Chlorpyrimidin und Alkalicyanid herangezogen werden.

Die abnormal große Reaktivität (leichte Verseifbarkeit und Additionsfähigkeit) der Nitrile (I, II, III) dürfte von einer vom Pyrimidinkern ausgehenden, durch elektromeren Elektronenabzug bedingten starken Polarisierung der Cyangruppe (Positivierung des Cyan-C-Atoms) hervorgerufen werden.

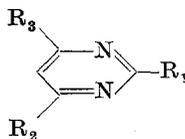
Die leichte Decarboxylierbarkeit der Carbonsäuren entspricht den Beobachtungen an 2-substituierten Pyridin- bzw. Chinolincarbonsäuren. Sie wird als „Decarboxylierung erster Art“¹⁰ auf die elektronische Verarmung des C₂- bzw. C₄-Atoms zurückgeführt und fügt sich somit in den Rahmen der oben geäußerten Vorstellungen.

⁸ H. Hellmann, G. Hallmann und F. Lingens, Chem. Ber. **86**, 1347 (1953). — H. Hellmann, J. Löschmann und F. Lingens, *ibid.* **87**, 1690 (1954).

⁹ Vgl. die folgende Mitteilung.

¹⁰ H. Schenkel und A. Klein, Helv. Chim. Acta **28**, 1211 (1945). — Vgl. auch H. Henecka, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII, S. 484.

Formelübersicht



Cyanopyrimidine:

- (I) $\text{R}_1 = \text{CN}$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (II) $\text{R}_2 = \text{CN}$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (III) $\text{R}_2 = \text{CN}$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

Carbonamidopyrimidine:

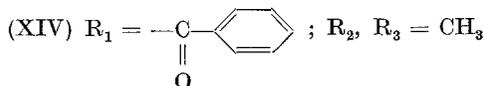
- (IV) $\text{R}_1 = \text{CONH}_2$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (V) $\text{R}_2 = \text{CONH}_2$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (VI) $\text{R}_2 = \text{CONH}_2$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

Thiocarbonamidopyrimidine:

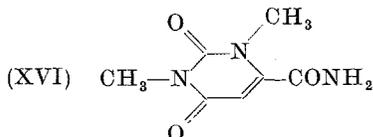
- (VII) $\text{R}_1 = \text{CSNH}_2$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (VIII) $\text{R}_2 = \text{CSNH}_2$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (IX) $\text{R}_2 = \text{CSNH}_2$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$

Pyrimidincarbonsäuren und Ester:

- (X) $\text{R}_1 = \text{COOH}$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (XI) $\text{R}_1 = \text{COOCH}_3$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (XII) $\text{R}_2 = \text{COOH}$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{CH}_3$
 (XIII) $\text{R}_2 = \text{COOH}$; $\text{R}_1, \text{R}_3 = \text{OCH}_3$



- (XV) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2, \text{R}_3 = \text{CH}_3$



Experimenteller Teil

Versuch 1 (I): 20 g reines, trock. Kaliumcyanid werden mit 35 g reinem Acetamid auf zirka 130° erhitzt und die entstandene (nicht homogene) Schmelze nach dem Abkühlen auf 80 bis 90° mit 20 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid³ in mehreren Portionen versetzt. Dabei tritt starke Trimethylaminentwicklung auf. Nach der Zugabe des gesamten Quartärsalzes wird noch bis zum Aufhören der sichtbaren Gasentwicklung auf zirka 80 bis 90° weiter erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Schmelze zerrieben und im Scheidetrichter mit 100 ccm Wasser und 100 ccm Äther behandelt, wobei fast alles in Lösung geht. Die wäßr. Lösung wird nochmals mit Äther ausgezogen und die vereinigten äther. Lösungen mit 3×20 ccm kaltem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 12 g (90% d. Th.) öliges 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin (I), welches beim Abkühlen bald kristallisiert (Schmp. 70 bis 85°). Durch Umlösen aus Petroläther erhält man 9,5 g reine Verbindung

(Schmp. 85°¹¹). Zur Analyse wird aus Wasser umkristallisiert (Schmp. unverändert 85°).

$C_7H_7N_3$ (133,15). Ber. N 31,56. Gef. N 31,55.

Auch die in Vers. 3 beschriebene Variante der Reaktion ergibt ausgezeichnete Ausbeuten (90%) an diesem Cyanopyrimidin.

Versuch 2 (II): 7,0 g Kaliumcyanid und 11 g Acetamid werden in der im Vers. 1 angegebenen Weise mit 7,2 g 4-Trimethylammonium-2,6-dimethylpyrimidinchlorid³ zur Reaktion gebracht. Nach dem Zerreiben der erstarrten dunkelroten Schmelze wird diese in der angegebenen Weise zwischen 50 ccm Äther und 30 ccm Wasser verteilt und die wäbr. Lösung 3mal mit je 20 ccm Äther nachgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen werden 2mal mit je 10 ccm Eiswasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben 3,7 g Öl (77% d. Th.), welches bald kristallisiert. Aus Petroläther umgelöst, schmilzt das so erhaltene 4-Cyano-2,6-dimethyl-pyrimidin (II) bei 50 bis 52°.

Zur Analyse wird noch 2mal aus Petroläther umgelöst (Schmp. 54 bis 55°).

$C_7H_7N_3$ (133,15). Ber. N 31,56. Gef. N 30,89.

Das Nitril (II) ist im Gegensatz zu (I) in Wasser ziemlich leicht löslich.

Versuch 3 (III): 8 g Acetamid, 5 g reines Kaliumcyanid und 5 g 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid³ werden gut vermischt und in einer Rückflußapparatur mit Rührer mit 50 ccm Benzol bedeckt. Dann wird unter gutem Rühren 2 Stdn. am Wasserbad rückflußberhitzt. Es bildet sich unter Trimethylaminentwicklung eine halbflüssige rötliche Schicht unter der benzol. Phase. Nach dem Abkühlen wird dekantiert. Der feste Rückstand wird mit zusätzlichen 20 ccm Benzol verrieben und die vereinigten, leicht gelb gefärbten Benzollösungen 2mal mit 20 ccm Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abdestilliert (Normaldruck). Der Rückstand erstarrt sofort beim Abkühlen (Schmp. 95 bis 100°). Rohausbeute an schwach gefärbtem 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin (III) 3,1 g (88% d. Th., Schmp. 100 bis 103°).

Die Verbindung wird zur Reinigung in 20 ccm heißem Alkohol gelöst, mit Tierkohle gekocht und filtriert. Beim nachfolgenden Versetzen mit 100 ccm Wasser erhält man reinweiße Nadeln vom Schmp. 106 bis 108°.

$C_7H_7O_2N_3$ (165,15). Ber. C 50,90, H 4,27, N 25,44, OCH_3 37,58.

Gef. C 50,80, H 4,38, N 25,57, OCH_3 37,34.

Versuch 3a (III): 5 g Kaliumcyanid werden zu einer Lösung von 2 g 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid³ in 5 ccm Wasser gegeben und 14 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Die zunächst farblose Mischung verfärbt sich langsam über violett nach dunkelbraun. Nach der angegebenen Zeit wird filtriert und mit 15 ccm kaltem Wasser gewaschen. Der blaugefärbte Rückstand (0,75 g, Schmp. 105°) wird wie oben angegeben umgelöst. Man erhält 0,7 g (50% d. Th.) (III) vom Schmp. 106 bis 108° (identifiziert).

Versuch 4 (IV): 1,0 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin wird mit 10 ccm Wasser und 0,3 ccm konz. Ammoniak am siedenden Wasserbad 3 Stdn.

¹¹ Alle Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler ausgeführt und sind korrigiert.

erhitzt. Nach dieser Zeit ist bis auf geringe Reste alles in Lösung. Der erkaltete Ansatz wird filtriert (als unlöslicher Rückstand bleiben 0,08 g einer nicht ident. Verbindung vom Zersp. 340°) und im Vak. bei 40 bis 60° zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird mit 2×10 ccm Äther digeriert. Die Ätherlösung hinterläßt noch 0,15 g Startmaterial (I). Der ätherunlösliche Rückstand (0,85 g, Schmp. 175 bis 183°, 75% d. Th.) stellt das gewünschte 2-Carbonamido-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV) vor. Zur Reinigung wird das Rohprodukt am besten mit Benzol im Extraktionsapparat behandelt. Dabei kristallisiert das reine Amid bereits in der Hitze aus dem benzol. Extrakt. Das Analysenprodukt (2mal aus Benzol umgelöst) schmilzt bei 190 bis 191°.

$C_7H_9ON_3$ (151,16). Ber. N 27,80. Gef. N 27,86.

Die Verbindung ist in Wasser von 20° zu ~20% löslich. Auch die Löslichkeit in Alkohol ist gut. Schwer löslich ist die Verbindung in Äther und kaltem Benzol. Durch Behandeln mit siedendem Xylol geht sie unter Wasserabspaltung in das Nitril (I) (Startmaterial) über. Sie reagiert neutral und gibt beim Erwärmen mit NaOH Ammoniakentwicklung.

Versuch 5 (XV): 0,5 g Carbonamid (IV) werden mit 10 ccm 5 n HCl 15 Min. zum Sieden erhitzt. Dabei kann starke CO_2 -Entwicklung nachgewiesen werden. Nach dem Abkühlen wird 3mal mit Essigester extrahiert. (Der Essigester hinterläßt sehr wenig nicht identifizierbaren Rückstand.) Die salzsaure Lösung wird mit konz. Ammoniak alkalisiert und 2mal ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 0,2 g eines Öles [4,6-Dimethylpyrimidin (XV)], welches mit alkohol. Pikrinsäurelösung ein bei 142° schmelzendes Pikrat gibt. Das Pikrat wurde mit dem wie beschrieben⁴ hergestellten identifiziert.

Versuch 6 (V): 1,0 g 4-Cyano-2,6-dimethyl-pyrimidin (II) wird mit 4 ccm Wasser, enthaltend 1 Tropfen konz. Ammoniak, 5 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird im Vak. der Trockenrest hergestellt und dieser mit 20 ccm Äther digeriert. Es hinterbleiben 0,8 g 4-Carbonamido-2,6-dimethyl-pyrimidin (V) vom Schmp. 175 bis 182° (70% d. Th.).

Zur Analyse wird 2mal aus Wasser umkristallisiert (Schmp. 185°).

$C_7H_9ON_3$ (151,16). Ber. N 27,80. Gef. N 27,97.

Die Verbindung reagiert neutral und gibt beim leichten Erwärmen mit verd. NaOH Ammoniakentwicklung. Sie ist in Wasser schwerer löslich als das isomere Carbonamid (IV) und ebenfalls fast unlöslich in Äther.

Versuch 7 (VI): 0,5 g 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin (III) und 5 ccm Wasser, enthaltend 2 Tropfen konz. Ammoniak, werden 14 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dieser Zeit wird die entstandene Lösung im Vak. zur Trockene eingengt und die zurückbleibenden Kristalle mit 10 ccm Äther digeriert. Es hinterbleibt als unlöslicher Rückstand das gewünschte 4-Carbonamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (VI) (Schmp. 175 bis 183°, 0,4 g, 70% d. Th.).

Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst (Schmp. 186°).

$C_7H_9O_3N_3$ (183,16). Ber. N 22,94. Gef. N 22,85.

Die Verbindung (VI) ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich und zeigt ähnliche Eigenschaften wie (IV) und (V).

Versuch 8 (VII): Die Lösung von 2,66 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin in 25 ccm Äther wird nach Zusatz von 2 Tropfen Diäthylamin mit H_2S bei 0° gesättigt und in einem Druckgefäß 48 Stdn. bei 20 bis 25° aufbewahrt. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle des gewünschten 2-Thiocarbonamido-4,6-dimethyl-pyrimidins (VII) werden durch Filtration isoliert. Die äther. Mutterlauge ergibt nach dem Abdampfen eine zusätzliche geringe Menge dieser Verbindung. Die Ausbeute beträgt 3,2 g, das sind 95% d. Th. Schmp. 178 bis 180° .

Zur Analyse wird 2mal aus Wasser umgelöst (Schmp. 180°).

$C_7H_9N_3S$ (167,22). Ber. S 19,17. Gef. S 19,01.

Versuch 9 (VIII): Die Lösung von 2,66 g 4-Cyano-2,6-dimethyl-pyrimidin in 25 ccm Äther wird nach Zusatz von 2 Tropfen Diäthylamin mit H_2S bei 0° gesättigt und in einem Druckgefäß 48 Stdn. bei 20 bis 25° aufbewahrt. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle des gewünschten 4-Thiocarbonamido-2,6-dimethyl-pyrimidins (VIII) werden durch Filtration isoliert. Die äther. Mutterlauge ergibt nach dem Abdampfen eine zusätzliche geringe Menge dieser Verbindung. Die Ausbeute beträgt 3,1 g, das sind 92% d. Th. Schmp. 157° (aus Wasser).

Zur Analyse wird aus Wasser umkristallisiert.

$C_7H_9N_3S$ (167,22). Ber. S 19,17. Gef. S 18,97.

Versuch 10 (IX): Eine äther. Lösung von 1,65 g 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin wird nach Versetzen mit 1 Tropfen Diäthylamin bei 0° mit H_2S gesättigt. Nach 48stünd. Aufbewahren in einem Druckgefäß bei 20 bis 25° werden die ausgeschiedenen gelben Kristalle isoliert. Durch Verdampfen der Mutterlauge erhält man noch eine zusätzliche Menge. Die Ausbeute an 4-Thiocarbonamido-2,6-dimethoxy-pyrimidin (IX) beträgt 1,8 g, das sind 90% d. Th.

Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst, Schmp. 149° .

$C_7H_9O_2N_3S$ (199,22). Ber. S 16,09. Gef. S 16,07.

Versuch 11 (X): 0,65 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin werden mit 5,5 ccm 1 n NaOH 1 Std. auf 60° erwärmt (NH_3 -Entwicklung). Nach dieser Zeit wird bei 30 bis 40° ungefähr die Hälfte des Wassers im Vak. abdestilliert und mit 0,5 ccm konz. Salzsäure kongosäure Reaktion eingestellt. Beim Kühlen auf 0° kristallisieren 0,5 g 4,6-Dimethyl-pyrimidin-carbonsäure-(2) (X) (Zersp. 145 bis 146° , 75% d. Th.).

Diese Carbonsäure erwies sich nach Mischprobe als ident mit der nach Gabriel⁵ dargestellten. Sie ist in Wasser ziemlich leicht löslich und reagiert kongosauer. Beim Erhitzen einer Substanzprobe auf zirka 160° entweicht CO_2 (nachgewiesen). Das zurückbleibende helle Öl gibt mit alkohol. Pikrinsäure das bereits in Vers. 5 beschriebene Pikrat des 4,6-Dimethylpyrimidins (XV).

Versuch 12 (XII): In gleicher Weise wie in Vers. 11 ergaben 0,65 g 4-Cyano-2,6-dimethyl-pyrimidin (II) 0,3 g (45% d. Th.) 2,6-Dimethyl-pyrimidin-carbonsäure-(4) (XII) vom Zersp. 198 bis 200° . Das aus Wasser umgelöste Analysenprodukt enthält nach den gefundenen Werten 1 Mol Kristallwasser und reagiert kongosauer.

$C_7H_8O_2N_2 \cdot H_2O$ (152,15). Ber. N 18,41. Gef. N 18,26.

Versuch 13 (XIII): 0,8 g 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin werden mit 5,5 ccm 1 n NaOH 1 Std. auf 70° erhitzt, die entstandene Lösung mit 0,5 ccm konz. Salzsäure angesäuert und die bei 0° ausgeschiedenen Kristalle isoliert. Man erhält so (0,35 g, 42% d. Th.) 2,6-Dimethoxy-pyrimidin-carbonsäure-(4) (XIII) vom Zersp. 160 bis 164°. Durch Umlösen aus Wasser erhöht sich der Zersp. der 1 Mol Kristallwasser enthaltenden Verbindung auf 165°.

$C_7H_8O_4N_2 \cdot H_2O$ (184,15). Ber. N 13,86. Gef. N 14,04.

Versuch 14 (XI): 4 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin (I) werden in 15 ccm absol. Methanol, enthaltend 0,5 g Wasser, unter Feuchtigkeitsausschluß mit HCl-Gas gesättigt. Der Ansatz wird sodann 2 Stdn. rückflußerhitzt. Dann wird der Methylalkohol bei 30 bis 40° im Vak. abgezogen, der Rückstand mit Äther (zirka 20 ccm) überschichtet und festes Natriumbicarbonat bis zum Aufhören der CO₂-Entwicklung zugegeben. Die Ätherlösung wird abdekantiert und die zurückbleibende halb feste Masse noch 3mal mit je 10 ccm Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 3,0 g eines Öles, welches im Vak. rektifiziert wird. Die 1. Fraktion (50°/11 mm Hg, 1,5 g) gibt mit alkohol. Pikrinsäurelösung ein bei 140° schmelzendes Pikrat, welches mit dem Pikrat des 4,6-Dimethylpyrimidins (XV), Schmp. 142° (Vers. 5) durch Mischprobe identifiziert wurde. Die 2. Fraktion (142°/11 mm Hg, 0,7 g) stellt das gewünschte 2-Carbomethoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin (XI) vor.

Zur Analyse wurde es der Kugelrohrdestillation unterzogen.

$C_8H_{10}O_2N_2$ (166,17). Ber. OCH₃ 18,67. Gef. OCH₃ 18,43.

Die Verbindung (XI) wird durch Eindampfen mit verd. Ammoniak in das 2-Carbonamido-4,6-dimethyl-pyrimidin (IV, Vers. 4) übergeführt (identifiziert durch Mischprobe).

Versuch 15 (XIV): Zu einer äther. Phenylmagnesiumbromidlösung, bereitet aus 1,6 g Brombenzol, 0,24 g Mg und 10 ccm Äther, werden unter Kühlen und Rühren 1,32 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin (I) in 20 ccm absol. Äther gegeben. Nach 2 Stdn. Stehen bei 20° wird noch 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach weiterem 24stünd. Stehen bei 20° wird filtriert und der Filtrerrückstand mit absol. Äther ausgewaschen. Durch Abdestillieren der äther. Mutterlauge erhält man 0,4 g Startmaterial (I).

Der gewaschene Filtrerrückstand wird mit 20% Ammonchloridlösung (15 ccm) versetzt, mit Äther überschichtet und 3 Stdn. im Wasserbad erwärmt. Nach dieser Zeit wird die äther. Schicht abgetrennt, getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleibt ein braun gefärbtes Öl (1,2 g), welches der Kugelrohrdestillation bei 0,1 mm Hg unterworfen wird. Nach einem Vorlauf (Sdp._{0,1} 110°) geht bei 140° das gewünschte 4,6-Dimethyl-pyrimidyl-phenylketon (XIV) über (0,5 g, Schmp. ~ 60°). Zur Reinigung wird das Rohprodukt in verd. Salzsäure gelöst, mit verd. Natronlauge wieder ausgefällt und aus Petroläther umgelöst. Schmp. 85 bis 86°.

$C_{13}H_{12}ON_2$ (212,242). Ber. N 13,20. Gef. N 13,03.

0,1 g Keton (XIV) werden in 15 ccm 2 n NaOH suspendiert und am siedenden Wasserbad mit einer gesättigten KMnO₄-Lösung solange tropfenweise versetzt, bis eine bleibende Violettfärbung eintritt. Dann wird der Ansatz mit SO₂ übersättigt und die fast farblose Lösung filtriert. Als Filtrerrückstand verbleiben 0,025 g Benzoesäure (identifiziert).

Versuch 16 (XVI): 2 g 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin (III) und 5 ccm Methyljodid werden in einer Druckflasche 16 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methyljodids hinterbleiben als Rückstand 2 g vermutliches 1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-4-cyano-tetrahydropyrimidin. Aus Alkohol läßt sich die Verbindung unter großen Verlusten umlösen (Schmp. 160 bis 163°).

2 g des Rohproduktes werden mit 20 ccm Wasser und 3 ccm konz. Ammoniak 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, wobei alles in Lösung geht. Nach dieser Zeit wird etwas Tierkohle zugesetzt und filtriert. Beim Abkühlen kristallisieren 1,4 g rohes, 1,3-Dimethyl-2,6-dioxo-4-carbonamido-tetrahydropyrimidin (XVI, Dimethylorotsäureamid) vom Schmp. 230° (63% d. Th.). Die Verbindung wird zur Analyse 2mal aus Wasser umgelöst (Schmp. 230 bis 231°).

$C_7H_9O_3N_3$ (183,16). Ber. C 45,90, H 4,95, N 22,94, OCH_3 0.

Gef. C 45,92, H 5,20, N 23,15, OCH_3 0.

Die Verbindung ist in Alkohol und heißem Wasser gut und in kaltem Wasser mäßig löslich.

Versuch 17: 3,5 g Phenyltrimethylammoniumchlorid, 2 g Kaliumcyanid und 5 g Acetamid werden gut vermischt und 14 Stdn. auf 150 bis 160° (Badtemp.) erhitzt. Die Schmelze wird nach dieser Zeit abgekühlt, mit 30 ccm Wasser versetzt und 3mal mit 20 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden 3mal mit je 10 ccm 2 n HCl rückgeschüttelt. Die Ätherlösung hinterläßt nach dem Trocknen und Abdampfen 20 mg eines roten Harzes. Die salzsaure Lösung wird alkalisiert, mit Äther ausgeschüttelt und der Äther verdampft. Es hinterbleiben 3,2 g Dimethylanilin (95% d. Th.).