

Reaktionen von 2- und 4-quartärsubstituierten Pyrimidinsalzen

Von
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck¹

(Eingelangt am 26. Mai 1956)

Der Umsatz von Trimethylammonium-substituierten Pyrimidinen mit anionischen Reaktionspartnern gibt bei der Reaktion mit Hydroxyliön, Methylation, mit verschiedenen Phenolationen, Cyanion² und Sulfanilamidanion³ vorwiegend die entsprechenden *Pyrimidinylierungsprodukte*. Für diese Reaktion ist ein S_N2 -Mechanismus wahrscheinlich. Beim Umsatz der Quartärsalze mit Halogenion, Malonesteranion, Phthalimidanion, Saccharinanion und Bisäthylsulfonyläthananion werden hingegen die *Methylierungsprodukte* dieser Anionen erhalten. Bei diesem Reaktionsverlauf sprechen die Beobachtungen für einen S_N1 -Mechanismus. Ein gemischter Reaktionsablauf (Pyrimidinylierung neben Methylierung) wurde am N_1 -Methylsulfanilamid beobachtet.

In zwei vorhergehenden Mitteilungen wurde die Heteroarylierung von Alkalisalzen der Sulfonamide³ und von Alkalisalzen der Blausäure² mit Trimethylammonium-substituierten Pyrimidinsalzen beschrieben. Die günstigen Ergebnisse dieser Arbeiten veranlaßten dazu, die Alkalisalze einiger anderer, aciden Wasserstoff enthaltender Verbindungen mit den in den beiden genannten Mitteilungen verwendeten quartären Pyrimidinsalzen umzusetzen.

Das Kaliumsalz des Phthalimids wurde in Acetamid mit 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid⁴ umgesetzt. Die ohne nennenswerte Entwicklung von basischen Gasen vor sich gehende Reaktion lieferte nicht das N-pyrimidin-substituierte Phthalimid (wie das nach den Ergebnissen des parallelen Umsatzes mit Sulfanilamidnatrium³ zu erwarten

¹ Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider verdanke ich wertvolle Diskussionen.

² Mh. Chem. 87, 526 (1956).

³ Mh. Chem. 87, 136 (1956).

gewesen wäre), sondern das N-Methylphthalimid und, diesem Reaktionsverlauf entsprechend, als zweites Reaktionsprodukt das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin⁴ in guter Ausbeute (Vers. 1).

In gleicher Weise reagierte auch das Natriumsalz des Saccharins in Acetamid mit 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid unter Bildung von N-Methylsaccharin und 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (Vers. 2).

Weiters wurde beim Umsatz des Natriumsalzes des α,α -Bis-[äthylsulfonyl]-äthans⁵ mit 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid in Dioxan keine Substitution dieser Verbindung mit dem Pyrimidylrest, sondern Methylierung zu α,α -Bis-[äthylsulfonyl]-dimethylmethan (Sulfonal) beobachtet. Als zweites Reaktionsprodukt wurde ebenfalls das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin erhalten (Vers. 3). (In dem sonst verwendeten Acetamid trat das Bis-[äthylsulfonyl]-äthan nicht in Reaktion.)

Ein ähnliches Bild ergab sich beim Umsatz von Natriummalonester mit 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid (Vers. 4) bzw. mit dem isomeren 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid⁴ in Malonester (Vers. 5). Auch hier traten als charakteristische, auf eine Methylierung des Malonesters hinweisende Reaktionsprodukte, das obengenannte 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (Vers. 4) bzw. das neue 4-Dimethylamino-2,6-dimethyl-pyrimidin (Vers. 5) auf. Die bei diesen Umsetzungen vermutlich entstehenden Methylierungsprodukte (Methylmalonester) konnten neben dem als Lösungsmittel verwendeten Malonester nicht nachgewiesen werden.

In gleicher Weise, nämlich unter Methylierung des vorhandenen Anions, also unter Bildung von Methylchlorid, reagierte auch das 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid selbst in Substanz oder in Acetamidschmelze (Vers. 6, 17) bzw. das 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid beim Erhitzen auf 140 bis 160° (Vers. 8). Auch ein Zusatz von Jodion in Form von überschüssigem Natriumjodid in Acetamidschmelze bei der erstgenannten Versuchsanordnung ergab nur 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin und kein halogeniertes Pyrimidin (Vers. 7).

In der Folge wurde die Einwirkung von quartärsubstituiertem Pyrimidinsalz auf Methylatanion, Hydroxylion und verschiedene Phenolat-anionen untersucht. Diese anionischen Reaktionspartner ergaben gleich den in zwei vorhergehenden Mitteilungen^{2, 3} verwendeten Anionen in guter Ausbeute die entsprechenden Pyrimidin-substituierten Verbindungen. So konnte durch Einwirkung von Na-Methylat in Methanol auf 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid das 2-Methoxy-

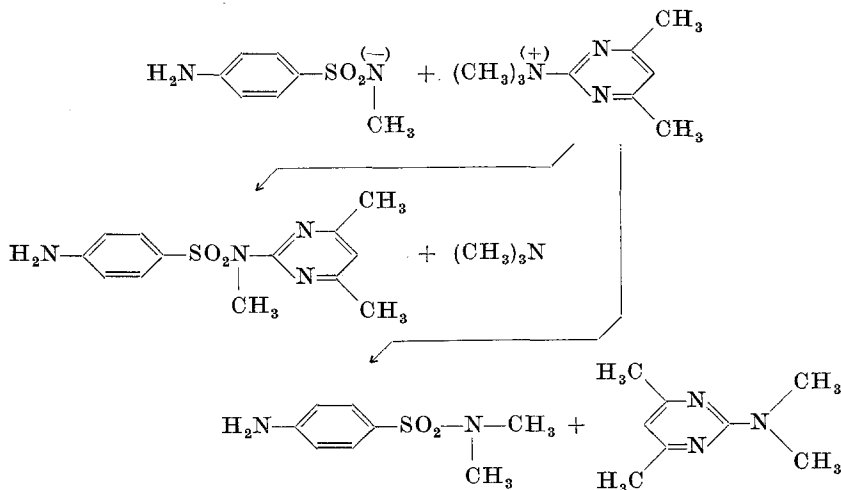
⁴ Mh. Chem. 87, 132 (1956).

⁵ E. Fromm, Ann. Chem. 253, 140 (1889).

4,6-dimethyl-pyrimidin⁶ (Vers. 9), mit Na-Phenolat (in Phenol bzw. Acetamid) das 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin⁶ (Vers. 10), mit 4-Nitrophenolkalium das 2-(4-Nitrophenoxy)-4,6-dimethyl-pyrimidin (Vers. 11) und in schlechter Ausbeute mit 2,4-Dinitrophenolnatrium das 2-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,6-dimethyl-pyrimidin (beide in Acetamid) erhalten werden (Vers. 12), wobei in allen Fällen Trimethylamin-Entwicklung eintrat.

Im Falle der Einwirkung von Hydroxyllion auf das 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid konnte neben der unter Trimethylamin-Entwicklung verlaufenden Hauptreaktion zu 2-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidin⁷ auch noch in geringer Menge das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin erfaßt werden. Das dieser Nebenreaktion entsprechende Methylierungsprodukt (Methanol) konnte nicht erfaßt werden (Vers. 13).

Ein deutlicheres Bild eines offenbar *gemischten* Reaktionsverlaufes ergab sich, wenn das N₁-Methylsulfanilamidnatrium⁸ in Acetamid mit dem 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid umgesetzt wurde. In diesem Falle konnte Trimethylamin, das der Abspaltung von Trimethylamin entsprechende N₁-Methyl-N₁-pyrimidyl-sulfanilamid⁹ und als Produkte einer offenbar parallel laufenden Reaktion das N₁-Dimethylsulfanilamid⁸ und das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin beobachtet werden (Vers. 14). Die Mengenverhältnisse der Reaktionsprodukte des N₁-Methylsulfanilamids sind ungefähr gleich.



⁶ St. Angerstein, Ber. dtsh. chem. Ges. **34**, 3959 (1901).

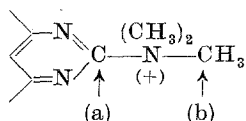
⁷ P. N. Evans, J. prakt. Chem. **48**, 489 (1893).

⁸ P. H. Bell und R. O. Roblin, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2905 (1942).

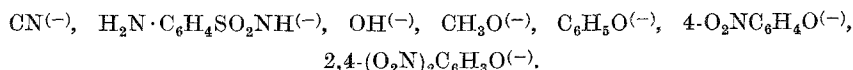
⁹ F. D. Asplin und Mitarb., Chem. Abstr. **47**, 2727 (1953).

Diskussion der Ergebnisse

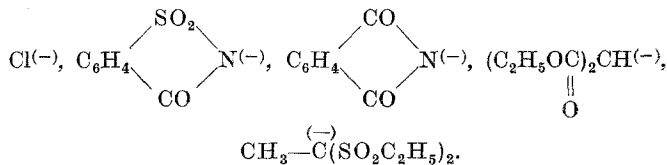
Die besprochenen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Durch einen quartären Ammoniumrest substituierte Pyrimidine reagieren mit anionisch vorliegenden Partnern in Abhängigkeit von deren Art, und zwar *formal* (ohne Berücksichtigung der Mechanismen) an zwei verschiedenen Reaktionsorten des Quartärsalzes; entweder am aromatischen C-Atom (a) oder am C-Atom der Methylgruppe (b).



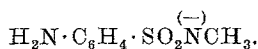
Nach Richtung (a) unter Pyrimidinylierung reagieren:



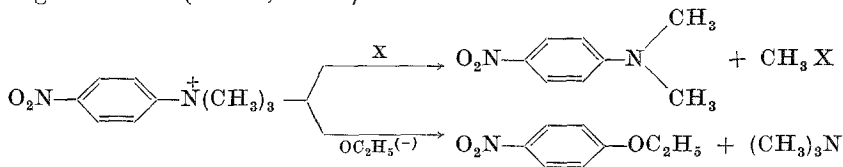
Nach Richtung (b) unter Methylierung reagieren:



Nach beiden Richtungen (a) und (b) reagiert das N₁-Methylsulfanilamidaniumion



Ein reaktives Verhalten dieser ambigen Art scheint selten beobachtet worden zu sein; erwähnt sei, daß 4-Nitrophenyl-trimethyl-ammoniumion sowohl alkylierend als auch arylierend wirken kann¹⁰, zum Unterschied von Phenyltrimethylammoniumion^{11, 12}, von welchem nur methylierende Eigenschaften (ArO⁽⁻⁾, CN⁽⁻⁾) bekannt sind.



¹⁰ A. Zaki und H. Fahim, J. Chem. Soc. London 1942, 270.

¹¹ W. Rodionow und A. Fedorowa, Arch. Pharmaz. 266, 118 (1928).

¹² E. v. Meyer und E. Schwabe, Chem. Zbl. 80 II, 1800 (1909). — J. H. Brewster und E. L. Eliel, Org. React. 7, S. 105. J. Wiley. 1953.

Um zum Reaktionsmechanismus der in dieser Arbeit behandelten Reaktionen bündige Vorstellungen zu entwickeln, ist das vorhandene Versuchsmaterial, welches überdies vorwiegend präparativen Charakters ist, zu gering. Folgende Überlegungen könnten bei einer weiteren Bearbeitung des Problems durch Versuche zu ihrer Bestätigung oder Widerlegung vielleicht weiterführen. Das Wort vielleicht ist besonders deswegen angebracht, weil die sterischen Faktoren unberücksichtigt bleiben mußten.

1. Methylierung und Heteroarylierung (bzw. Arylierung) mit Quartärsalzen sind Reaktionen nucleophilen Charakters.

2. Für die besonders interessierende Heteroarylierungsreaktion (bzw. Arylierungsreaktion) muß zunächst die $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N}^{(+)} \\ \diagdown \end{array} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ -Bindung durch geeignete Substituenten am Kern (z. B. Nitrogruppen) oder Heteroatome im Kern genügend aktiviert sein.

3. Selbst unter dieser Voraussetzung erfolgt die Heteroarylierung bzw. Arylierung nicht an allen Anionen, sondern nur an solchen, die (ohne sterische Hinderungen mit sich bringend) über eine genügend hohe „Nucleophilie“ (nucleophilicity) verfügen¹³.

Für die andere Carbanionen überragende Nucleophilie des Cyanion wurden sowohl Beispiele in Form einfacher Verdrängungsreaktionen ($\text{RX} + \text{CN}^{(-)}$)^{13c} als auch in Form der Reaktion mit einer quartären Mannichbase erbracht. So ließ sich der Formylaminohomomalonesterrest aus dem entsprechenden Quartärsalz nur auf Cyanion und nicht auf Carbanionen übertragen¹⁴.

Die präparativen Ausbeuten an verschiedenen Phenoxy-pyrimidinen bei einer Reaktionstemperatur von zirka 110° geben einen Anhaltspunkt für die abnehmende Nucleophilie in der Reihe von Phenolation (100% Ausbeute), zu 4-Nitrophenolation (80%) und 2,4-Dinitrophenolation (7%).

Die infolge der niedrigen Ausbeute an Pyrimidinylierungsprodukt bei 2,4-Dinitrophenol zu erwartende Methylierung nach b) zu 2,4-Dinitroanisol (siehe Pkt. 4) wurde nicht beobachtet. Daß auch die Methylierung des 2,4-Dinitrophenolations gegenüber der des Phenolations erschwert ist, geht aus folgendem experimentellem Befund hervor: Beim Umsatz von 2,4-Dinitrophenol in wäßrig-alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat unter den Bedingungen, die für die Herstellung von Anisol¹⁵ angegeben sind, tritt keine Bildung von 2,4-Dinitroanisol ein. Das 2,4-Dinitrophenol kann fast quantitativ rückgewonnen werden. Die Methylierung von 2,4-Dinitrophenol ist

¹³ An Arbeiten, die sich mit der Festigung dieses Begriffes befassen, vgl.: a) *J. F. Bunnet* und *R. E. Zahler*, Chem. Rev. **49**, 273 (1951). b) *C. G. Swain* und *C. B. Scott*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 141 (1953). c) *J. O. Edwards*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1540 (1954). d) *C. W. L. Bevan* und *J. Hirst*, J. Chem. Soc. London **1956**, 254.

¹⁴ *H. Hellmann*, *G. Hallmann* und *F. Lingens*, Chem. Ber. **86**, 1356 (1953).

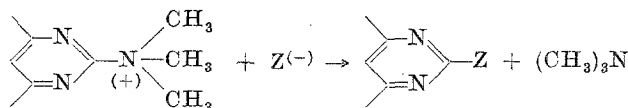
¹⁵ *L. Gattermann*, Die Praxis des organischen Chemikers, S. 212. 1952.

laut Literatur¹⁶ erst unter den forcierten Bedingungen eines Umsatzes seines Silbersalzes mit Methyljodid möglich.

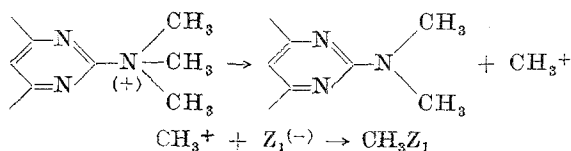
4. Steht kein den Bedingungen von 3 genügender anionischer Partner zur Verfügung, so erfolgt Methylierung und keine Pyrimidinylierung.

5. Orientierende Versuche lassen vermuten, daß Heteroarylierung und Methylierung verschiedenen voneinander unabhängigen Mechanismen folgen, und zwar Heteroarylierung einem S_N2 - (Vers. 15, 16) und Methylierung einem S_N1 -Mechanismus (Vers. 17). Die zur Erzielung des vermutlichen, nur bei gewissen Substituenten möglichen S_N2 -Zwischenzustandes nötige Energie ist wahrscheinlich etwas niedriger als die für den S_N1 -Mechanismus erforderliche. Ein Wechsel des Reaktionsmechanismus (S_N2 nach S_N1) in Abhängigkeit vom anionischen Reaktionspartner, bei allerdings *gleichbleibendem Reaktionsort* wurde auch am Trimethylsulfoniumkation beim Übergang von stark nucleophilen Anionen ($\text{OH}^{(-)}$, $\text{OR}^{(-)}$) zu weniger nucleophilen ($\text{Cl}^{(-)}$, $\text{OAc}^{(-)}$) beobachtet¹⁷. Die S_N2 -Reaktion verläuft dort rascher als die S_N1 -Reaktion.

a) Bei Vorhandensein genügend nucleophiler und keine sterischen Hinderungen bringender anionischer Partner $Z^{(-)}$ verläuft die Reaktion vermutlich nach folgendem Schema:



b) Während bei Anwesenheit von für die obige Reaktion nicht genügend nucleophilen Partnern $Z_1^{(-)}$ die Reaktion wie folgt verlaufen könnte:



Daß bei prinzipiell nach a) verlaufender Hauptreaktion auch die Reaktion b) nebenher verlaufen kann, zeigt die Zersetzung des quartären Hydroxydes; es sind neben der Hauptmenge Hydroxypyrimidin geringe Mengen Dimethylaminopyrimidin isolierbar (Vers. 13).

Das N_1 -Methylsulfanilamid reagiert mit schlechter Ausbeute sowohl nach a) als auch nach b). Es wäre von diesem Substrat gegenüber dem mit guter Ausbeute fast nur nach a) reagierenden Sulfanilamid eigentlich keine

¹⁶ Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Bd. VI, S. 254.

¹⁷ C. K. Ingold, J. L. Gleave und E. D. Hughes, J. Chem. Soc. London 1935, 237.

Verringerung der Nucleophilie zu erwarten, falls man die Basizität⁸ der beiden Verbindungen zur rohen Abschätzung dieser Größe benützt. Daß an diesem Substrat somit auch Methylierung b) in erheblichem Umfang eintritt, kann vielleicht auf sterische Erschwerung der Reaktion a) zurückgeführt werden. (Die zusätzliche Methylgruppe befindet sich direkt am Reaktionsort.)

6. Wird der Pyrimidylrest (gleich dem Nitrophenylrest) als elektronenaffines System angesehen, so müßte das Dimethylaminopyrimidin energieärmer als zum Beispiel das Cyanopyrimidin sein. Die quartären Pyrimidinsalze setzen sich also in Gegenwart genügend nucleophiler Reaktanten, wie Cyanion, nicht in der Richtung des größten Energiegefälles um. Die Bildung des Cyanopyrimidins würde dann wieder ein Beispiel für die bekannte Regel sein, daß sich Reaktionsabläufe nicht allein durch den Stabilitätsvergleich der möglichen Endprodukte vorher-sagen lassen.

Als Folge der Mesomeriestabilisierung des Dimethylaminopyrimidins kann die Tatsache, daß sich aus ihm keine reinen trimethylammonium-substituierten Pyrimidine gewinnen lassen, erwähnt werden⁴. Andererseits dokumentiert sich die Instabilität des Cyanopyrimidins in seiner außer-ordentlich leichten Verseifbarkeit².

Experimenteller Teil

Versuch 1: 1,86 g Phthalimidkalium werden mit 3 g Acetamid und 2 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid⁴ vermischt und 2 Stdn. im Ölbad auf 140 bis 160° (Badtemp.) erhitzt. Die entstandene Schmelze wird nach dem Abkühlen mit 15 ccm Eiswasser versetzt und mit verd. Salzsäure unter Kühlung bis zur kongosauren Reaktion angesäuert. Durch Filtration erhält man 1,2 g rohes N-Methylphthalimid (Schmp. 125 bis 130°, 74% d. Th.), welches nach dem Umlösen aus Wasser bei 130 bis 133°¹⁸ schmilzt und mit einer auf anderem Wege hergestellten¹⁹ Substanzprobe bei der Mischprobe keine Depression ergibt.

Die kongosaure Mutterlauge wird alkalisiert, 2mal ausgeäthert, die Ätherlösung getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben 1,2 g (80% d. Th.) eines farblosen, basischen Öles, welches durch Überführung in sein Pikrat (Zersp. 163°) als 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin⁴ identifiziert wird.

Versuch 2: 3 g trockenes Saccharinnatrium werden in 5 g Acetamid bei 120° gelöst und bei 80° mit 2 g Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid versetzt. Der Ansatz wird im Ölbad innerhalb 20 Min. auf 150° (Badtemp.) erhitzt und bei dieser Temp. 20 Min. belassen. Nach dem Erkalten wird der Ansatz mit 30 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt, einige Zeit digeriert und filtriert. Es hinterbleiben 1,55 g N-Methylsaccharin (Schmp. 128 bis 131°, aus Wasser), identifiziert durch Misch-

¹⁸ Die Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind korrigiert.

¹⁹ H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 28, 859 (1895).

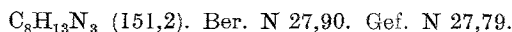
probe mit einer Substanzprobe anderer Herkunft²⁰. Durch Ausäthern der Mutterlauge und Versetzen der Ätherlösung mit alkohol. Pikrinsäure konnte das Pikrat des 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin⁴ erhalten werden (Zersp. 163°). Die bicarbonatalkalische Mutterlauge gibt beim Ansäuern 1,3 g unverändertes Saccharin zurück.

Versuch 3: 2,14 g α,α -Bis-[äthylsulfonyl]-äthan⁵ werden in 15 ccm absol. Dioxan mit 0,4 g Natriumamid unter Rühren 2 Stdn. auf 90 bis 100° erhitzt (NH₃-Entwicklung). Dann läßt man den Ansatz auf 20° abkühlen und versetzt mit 2 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid. Beim nachfolgenden langsamen Erwärmen am Wasserbad tritt nur geringe Entwicklung von basischen Gasen auf. Dann wird 2 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt und das Lösungsmittel nach dieser Zeit im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit eiskalter verd. Salzsäure angerieben, wobei Kristallisation eintritt. Die Kristalle (1,7 g, Schmp. 118°, 75% d. Th.) werden aus Wasser umgelöst (Schmp. 125 bis 128°) und durch Mischprobe mit α,α -Bis-[äthylsulfonyl]-dimethylmethan (Sulfonal) identifiziert. Die saure Mutterlauge wird alkalisiert und 2mal ausgeäthert. Der Äther hinterläßt einen öligen Rückstand, der mit alkohol. Pikrinsäurelösung das Pikrat des 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidins (Zersp. 163°) ergibt.

Versuch 4: 0,5 g Natrium werden in einer mit Rührer und Rückflußkühler versehenen, trock. Apparatur bei zirka 80° in 12,5 ccm Malonsäurediäthylester gelöst. Nach beendeter Auflösung des Natriums werden bei 20° 3 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid zugegeben. Der daraufhin erstarrende Ansatz wird unter Rühren 12 Stdn. auf 120° (Ölbadtemp.) erhitzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit wird der Kolbeninhalt mit 25 ccm Eiswasser und 10 ccm 2 n NaOH versetzt und 3mal ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird sodann mit 2mal 10 ccm 2 n HCl rückgeschüttelt.

Die salzsaure Lösung wird mit festem Kaliumcarbonat alkalisiert und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren dieser äther. Lösung verbleiben als öliger Rückstand 2,15 g 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (Sdp. 200°, 90% d. Th., identifiziert als Pikrat, Zersp. 160 bis 163°).

Versuch 5: In gleicher Weise, wie im Vers. 4 angegeben, werden 0,5 g Na in 12 ccm Malonsäurediäthylester gelöst und mit 3 g 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid⁴ versetzt. Nach 70stünd. Erhitzen auf 110° wird, wie in Vers. 4 angegeben, aufgearbeitet. Der salzsaure Extrakt wird mit festem Kaliumcarbonat alkalisiert. Der äther. Extrakt hinterläßt 1,2 g (71% d. Th.) eines Öles, welches ohne Zers. bei 225°/760 mm Hg überdestilliert. Zur Analyse wird das 4-Dimethylamino-2,6-dimethyl-pyrimidin nochmals destilliert. Sdp.₇₆₀ 226°.



Die Verbindung gibt ein bei 168° schmelzendes Pikrat.

Versuch 6: 2 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid werden in einer Rückflußapparatur, die mit einer Gasbürette versehen ist, im Ölbad auf 160° erhitzt. (Bei 140° tritt bereits Gasentwicklung ein.)

²⁰ J. Remsen und A. G. Palmer, Amer. Chem. J. 8, 227 (1886).

Nach Beendigung der Gasentwicklung (200 ccm farbloses, geruchloses, neutrales Gas; ber. 224 ccm) wird der abgekühlte Kolbeninhalt (1,6 g vollständig ätherlöslich) fraktioniert. Das bei 200°/760 mm Hg übergehende Öl stellt das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin vor (identifiziert als Pikrat, Zersp. 162°). Die Base ist halogenfrei, enthält also keine nachweisbaren Mengen an 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin.

Zum qualitativen Nachweis des Methylchlorids wird in einem 2. Versuch das entstehende Gas in benzol. Trimethylaminlösung eingeleitet. Nach Abschluß der Gasentwicklung wird die Lösung in einer Druckflasche 5 Stdn. auf 80° erhitzt. Das dabei sich bildende, unlösliche Tetramethylammoniumchlorid wird isoliert, in alkohol. Lösung mit Silberoxyd in die freie Base und schließlich mit alkohol. Pikrinsäure in das bei 320° u. Zers. schmelzende Pikrat verwandelt (identifiziert durch Mischprobe).

Versuch 7: 1 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid wird bei 80° zu einer Schmelze von 2 g Acetamid und 2 g Natriumjodid gegeben und langsam auf 140 bis 160° (Badtemp.) erhitzt. Nach Abklingen der Gasentwicklung (keine basischen Gase nachweisbar) wird der Kolbeninhalt mit Äther extrahiert, die Ätherlösung 2mal mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet und abdestilliert. Es hinterbleiben 0,70 g 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (identifiziert als Pikrat).

Versuch 8: In gleicher Weise, wie in Vers. 6 angegeben, werden 3 g 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid erhitzt. Die bei zirka 160° einsetzende und bei 180° heftige Gasentwicklung wird durch 30 Min. Einhalten dieser Temperatur zu Ende geführt. Der abgekühlte Kolbeninhalt wird mit Äther extrahiert. Ungelöst bleiben im Gegensatz zu Vers. 6 0,3 g eines salzartigen Produktes, welches nicht mit dem Startmaterial ident ist. Der äther. Extrakt hinterläßt beim Abdampfen 2,1 g eines Öles, welches bei 226°/760 mm Hg siedet. Das auf übliche Weise hergestellte Pikrat dieser Verbindung (Zersp. 168°) ergab bei der Mischprobe keine Depression mit dem Pikrat des 4-Dimethylamino-2,6-dimethyl-pyrimidins aus Vers. 5.

Versuch 9: 0,3 g Na werden in 15 ccm absol. Methanol gelöst und nach der Zugabe von 1 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidin 1 Std. rückflußerhitzt [(CH₃)₃N-Entwicklung]. Nach der angegebenen Zeit wird der Methylalkohol abdestilliert und der Rückstand mit Eiswasser versetzt. Die entstandene Lösung wird 3mal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Die Ätherlösung hinterläßt 0,5 g öligen Rückstand, der in der Kälte kristallisiert (Schmp. 34°). Die so erhaltene Verbindung wird mit 2-Methoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin⁶ durch Mischprobe identifiziert.

Versuch 10: 0,3 g Na werden in 10 ccm absol. Methanol gelöst und mit 3 g Phenol versetzt. Der Methylalkohol wird sodann abdestilliert und der Rückstand mit 0,5 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid vermischt. Beim nachfolgenden Istünd. Erhitzen am siedenden Wasserbad tritt Trimethylamin-Entwicklung auf. Der Ansatz wird nach dieser Zeit abgekühlt, mit eiskalter verd. Natronlauge (30 ccm Eiswasser und 2 g NaOH) versetzt und die entstandene Kristallisation isoliert. Man erhält so 0,5 g 2-Phenoxy-4,6-dimethyl-pyrimidin vom Schmp. 81°, welches durch Mischprobe mit einem auf dem bereits beschriebenen Weg⁶ dargestellten Produkt identifiziert wird. Mit ebenfalls nahezu quantitativer Ausbeute an Phenoxy-pyrimidin reagieren die beiden Reaktionspartner in Acetamid als Lösungsmittel bei 90 bis 100°.

Versuch 11: 2 g 4-Nitrophenolkalium werden bei 100° in 7 g Acetamid gelöst, die Schmelze abgekühlt, 1 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethylpyrimidinchlorid zugesetzt und der Ansatz 2 Stdn. auf 110 bis 120° (Badtemp.) erhitzt. Dabei tritt Entwicklung von basischen Gasen auf. Nach der angegebenen Zeit wird der Ansatz abgekühlt und mit 20 ccm Wasser und 5 ccm 2 n NaOH versetzt. Als unlöslicher Rückstand hinterbleibt 1 g rohes 2-(4-Nitrophenoxy)-4,6-dimethyl-pyrimidin (80% d. Th.), welches aus 50% Alkohol umgelöst bei 108° schmilzt (Schmp. 100°, Wiedererstarren, dann Schmp. 108°).

$C_{12}H_{11}O_3N_3$ (245,23). Ber. N 17,14. Gef. N 17,35.

Aus der wäßr.-alkohol. Mutterlauge können durch Neutralisieren noch 0,4 g p-Nitrophenol zurückerhalten werden.

Versuch 12: 1,3 g 2,4-Dinitrophenolnatrium werden in 3 g geschmolzenes Acetamid eingetragen und bis zur vollständigen Lösung vorsichtig auf zirka 130° erwärmt. In die auf 60° abgekühlte Schmelze wird 1 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidin eingetragen und der Ansatz 3 Stdn. auf 110 bis 120° (Badtemp.) erhitzt. Nach dieser Zeit wird abgekühlt und mit 20 ccm Wasser und 2 ccm 2 n NaOH versetzt. Ungelöst bleiben 0,1 g (7% d. Th.) rohes 2-(2,4-Dinitrophenoxy)-4,6-dimethyl-pyrimidin vom Schmp. 125 bis 129°. Aus der Mutterlauge lassen sich durch Ansäuern 0,85 g 2,4-Dinitrophenol rückgewinnen.

Zur Analyse wird das Rohprodukt (0,1 g) aus 30%igem Alkohol umgelöst. Schmp. 128 bis 129°.

$C_{12}H_{10}O_5N_4$ (290,23). Ber. N 19,31. Gef. N 19,50.

Versuch 13: 2 g (0,01 Mol) 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid werden mit 10 ccm 1 n NaOH versetzt und am Wasserbad 15 Min. auf 80° erhitzt. Dabei tritt Geruch nach Trimethylamin auf. Der Ansatz wird sodann im Vak. bei 50° zur Trockene eingedampft und der Trockenrest mit absol. Alkohol ausgekocht und filtriert. Der alkohol. Extrakt wird dann zur Trockene eingengt und der Rückstand mit 10 ccm Äther ausgezogen. Ungelöst bleiben 1,0 g (80% d. Th.) 2-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidin (Schmp. 190 bis 191° [aus Wasser], identifiziert mit Substanzprobe anderer Herkunft?), während beim Abdampfen der Ätherlösung 0,1 g eines Öles hinterbleiben, welches beim Versetzen mit alkohol. Pikrinsäure das bereits mehrfach genannte Pikrat des 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidins (Zersp. 163°) ergibt.

Versuch 14: 1 g N₁-Methylsulfanilamid-Natriumsalz⁸ werden in 2,5 g geschmolzenes Acetamid eingetragen und bei 100° in Lösung gebracht. Dann wird nach dem Abkühlen der Schmelze auf 60° 1 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid dazugegeben, gut gemischt und der Ansatz in ein 100° heißes Ölbad gegeben. Dabei tritt deutliche Trimethylaminentwicklung ein. Nach einer Reaktionszeit von 2 Stdn. (100 bis 110° Badtemp.) wird abgekühlt und mit 15 ccm Wasser und 2 ccm 2 n NaOH versetzt. Als unlöslicher Rückstand bleibt eine ölige Substanz, die bei 0° bald kristallisiert (0,4 g, Schmp. zirka 140°). Die alkalische Mutterlauge wird 2mal mit 15 ccm Äther extrahiert. Der Äther hinterläßt 0,25 g 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (identifiziert als Pikrat). Die wäßr. Schicht gibt beim Neutralisieren 0,2 g N₁-Methylsulfanilamidregenerat.

Die obengenannten 0,4 g Substanz (Schmp. zirka 140°) werden mit 40 ccm Wasser aufgeköcht und rasch filtriert. Zurück bleiben 0,15 g rohes 2-(Sulfanilamido-N₁-methyl)-4,6-dimethyl-pyrimidin (Schmp. 200°, aus Alkohol Schmp. 214°, identifiziert mit Substanzprobe anderer Herkunft⁸). Die wäßr. Lösung (40 ccm) scheidet beim Abkühlen 0,2 g rohes N₁-Dimethylsulfanilamid ab (Schmp. 150 bis 160°, aus Wasser Schmp. 168°, identifiziert mit Substanzprobe anderer Herkunft⁸).

Versuch 15: a) 0,13 g (0,002 Mol), b) 0,26 g (0,004 Mol), c) 0,52 g (0,008 Mol) Kaliumcyanid werden in je 4 g Acetamid durch Erhitzen auf 150° gelöst. Diese Ansätze werden in ein 70° warmes Wasserbad eingehängt, mit je 0,402 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid gleichzeitig versetzt und gut homogenisiert. Nach einer Reaktionszeit von 30 Min., wobei die Badtemp. auf 80° ansteigt, werden alle 3 Ansätze gleichzeitig aus dem Wasserbad entfernt, in ein Eisbad eingestellt und mit je 1 ccm 50%iger Essigsäure versetzt. Darauf wird bei allen Ansätzen mit Soda neutralisiert und je 3mal mit 15 ccm Äther extrahiert. Die Ätherextrakte hinterlassen nach dem Trocknen und Abdestillieren a) 0,150 g, b) 0,220 g und c) 0,250 g 2-Cyano-4,6-dimethyl-pyrimidin².

Versuch 16: a) 0,13 g (0,002 Mol), b) 0,26 g (0,004 Mol), c) 0,52 g (0,008 Mol) Kaliumcyanid werden in je 1 ccm Wasser gelöst und gleichzeitig bei 20° mit je einer Lösung von 0,47 g (0,002 Mol) 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid⁴ in 1 ccm Wasser versetzt. Die 3 Ansätze werden bei 20° 24 Stdn. aufbewahrt. Nach dieser Zeit wird das in Wasser schwer lösliche 4-Cyano-2,6-dimethoxy-pyrimidin², welches sich in Form von bräunlichen, aber fast schmelzpunktreinen Kristallen ausgeschieden hatte, abfiltriert. Nach dem Trocknen betragen die Mengen des Nitrils aus Ansatz a) 30 mg, b) 55 mg und c) 110 mg.

Versuch 17: Wasserfreies Lithiumchlorid (0,25 g, 0,5 g) wird in jeweils 3 g Acetamid durch Erhitzen auf zirka 160° in Lösung gebracht. Zu den abgekühlten Ansätzen wird je 0,500 g 2-Trimethylammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid gegeben und gut vermischt. Zur Herstellung der 1 Mol Chlorion enthaltenden Ansätze wird jeweils 0,5 g Quartärsalz mit 3 g Acetamid durch Verreiben homogenisiert.

Die Ansätze, welche überschüssiges Chlorion enthalten (3,5 Mol, 6 Mol), werden mit je einem Ansatz, welcher 1 Mol Halogen enthält, parallel in zwei gleichartigen Zersetzungsapparaturen mit angeschlossenen Gasbüretten zur Reaktion gebracht. Die Methylchloridentwicklung wird an beiden Gasbüretten anfangs alle 30 Sek., dann alle 60 Sek. gleichzeitig abgelesen. Die zur Messung günstigste Zersetzungstemp. liegt bei 140° (Badtemp.). Als Wärmequelle dient ein mechanisch gerührtes, thermostategesteuertes Ölbad.

Die Ansätze mit dem höheren Gehalt an Chlorion ergeben bei der parallelen Zersetzung mit je einem Ansatz, der 1 Mol Chlorion enthält, stets die gleiche Menge entwickeltes Methylchlorid zu jedem Zeitpunkt der Reaktion. Zudem lassen sich alle Ansätze durch eine Gleichung der ersten Reaktionsordnung (Geschwindigkeit nur von der Konzentration an Quartärsalz abhängig) gut darstellen. Die errechnete Reaktionsgeschwindigkeitskonstante bei 140° beträgt $2 \times 10^{-3} [\text{sec}^{-1}]^{21}$.

²¹ Herrn Dr. O. Bobleter (Physik.-Chem. Institut der Universität Innsbruck) sei auch an dieser Stelle für die kritische Beurteilung der orientierenden kinetischen Versuche gedankt.