

## Über Pyrimidinderivate

Von

**W. Sibral, P. Schuster\* und L. Schmid**

Lehrkanzel für Lebensmittelchemie der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 28. September 1967)

Erstmalig dargestellt und charakterisiert wurden 2-Chlor-4-amino-5-methylpyrimidin, 2-Trimethylammonium-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin, 2-Cyan-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin, 2-Amido-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin und 2-Carboxy-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin. Das 2-Cyan-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin ist nicht zum Amin reduzierbar, wofür eine theoretische Erklärung gegeben wird.

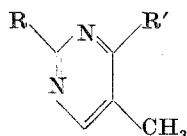
Aus bestimmten Gründen war es uns von Interesse, das 2-Cyan-4-amino-5-methylpyrimidin (**1**) darzustellen. Zu seiner Synthese gingen wir vom 2,4-Dichlor-5-methylpyrimidin (**2**) aus, welches durch Ammoniak zu einem Gemisch der Isomeren 2-Chlor-4-amino-5-methylpyrimidin (**3**) und 2-Amino-4-chlor-5-methylpyrimidin (**4**) umgesetzt wurde. Die Isomerentrennung wird im Versuchsteil beschrieben. Da die Darstellung von **1** aus **3** nicht möglich ist, wie bereits von Klötzer<sup>1</sup> in zahlreichen Versuchen mit ähnlich gebauten 2-Chlorpyrimidinen gezeigt werden konnte, versuchten wir einen anderen Weg<sup>2</sup>. Dieser besteht darin, daß man **3** mit Trimethylamin versetzt und das entstehende 2-Trimethylammonium-4-amino-5-methylpyrimidin (**5**) mit Kaliumcyanid zu **1** umsetzt. Aber auch dieses Verfahren führte nicht zum Ziel, da **5** trotz weitgehender Variierung der Versuchsbedingungen nicht hergestellt werden konnte.

Es wurde nun versucht, von einem Produkt auszugehen, das sich von **3** nur dadurch unterscheidet, daß es statt der stark polaren Aminogruppe

\* Lehrkanzel für theoret. organische Chemie der Univ. Wien.

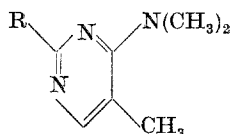
<sup>1</sup> W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 131 (1956).

<sup>2</sup> W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 527 (1956).



- |                                 |                                                                  |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 1: R = CN, R' = NH <sub>2</sub> | 4: R = NH <sub>2</sub> , R' = Cl                                 |
| 2: R = R' = Cl                  | 5: R = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl, R' = NH <sub>2</sub> |
| 3: R = Cl, R' = NH <sub>2</sub> |                                                                  |

in Stellung 4 die weniger stark polare Dimethylaminogruppe besitzt. Dieses bereits in der Literatur beschriebene<sup>3</sup> Produkt (6) ist in Benzol löslich und läßt sich mit Trimethylamin zum 2-Trimethylammonium-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (7) umsetzen; dieses reagierte schließlich mit KCN zum 2-Cyano-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (8).



- |                                                   |                                        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 6: R = Cl                                         | 9: R = CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> |
| 7: R = $\overset{+}{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}^-$ | 10: R = CONH <sub>2</sub>              |
| 8: R = CN                                         | 11: R = COOH                           |

Das 2-Cyano-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (8) sollte nun zum 2-Aminomethyl-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (9) reduziert werden. Reduktionen von 2-Cyanopyrimidinen zu 2-Aminomethylpyrimidinen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Man versuchte zwei Methoden, nämlich die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und die Hydrierung mit Wasserstoff und *Raney*-Nickel. Trotz weitgehender Variierung der Versuchsbedingungen war das gewünschte Produkt nicht zu erhalten; es entstanden vielmehr die bisher unbekanntenen Verbindungen 2-Amido-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (10) und 2-Carboxy-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (11), die durch Hydrolyse der Nitrilgruppe gebildet worden sind. Der Befund ist nicht überraschend, da 2-Cyanopyrimidine sehr leicht hydrolysiert werden<sup>2</sup>.

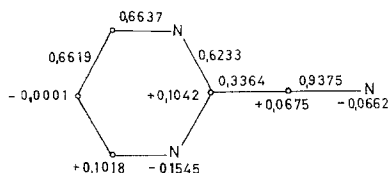
Die Struktur der entstandenen Produkte wurde mit Hilfe von IR-Spektren, Massenspektrum und Analyse bewiesen. Das IR-Spektrum von 10 zeigte vor allem die für Amide charakteristischen Banden bei 3520, 3400, 1710 und 1550 cm<sup>-1</sup>. Das zur weiteren Charakterisierung von 10 aufgenommene Massenspektrum bestätigte ebenfalls die angegebene Formel. Dies folgt eindeutig aus der Massenzahl 180 für das Molekulargewicht sowie aus den Massenzahlen für die Molekülbruchstücke 165

<sup>3</sup> H. C. Koppel, R. H. Springer, R. K. Robins und C. C. Cheng, J. org. Chem. 27, 181 (1962).

(Abspaltung von  $\text{CH}_3$ ), 163 (Abspaltung von  $\text{OH}$ ) und 151 (Abspaltung von  $\text{NCH}_3$ ). Die Entstehung eines Molekülbruchstückes mit der Massenzahl 163 läßt sich dadurch erklären, daß eine Keto—Enol-Tautomerie vorliegt und von der Enolform die  $\text{OH}$ -Gruppe abgespalten wird. Auch das Massenspektrum von **11** bestätigte die angegebene Formel.

Das Verhalten des Nitrils bei Reduktionen soll nun auf Grund der elektronischen Struktur dieser Verbindungen erklärt werden. Zu diesem Zweck wurden die  $\pi$ -Elektronenverteilungen in den drei isomeren Cyanpyrimidinen mit Hilfe der einfachen LCAO—MO-Methode von *Hückel* (HMO-Methode) berechnet. Die Moleküldiagramme dieser drei Verbindungen wurden mit denen von Benzonnitril und aliphatischen Nitrilen verglichen; die Parameterwahl erfolgte wie von *Polansky* und *Grassberger*<sup>4</sup> beziehungsweise von *A.* und *B. Pullman*<sup>5</sup> angegeben.

Die Nitrilgruppe besitzt zwei  $\pi$ -Elektronensysteme, deren Knotenflächen zueinander senkrecht stehen und die daher orthogonal zueinander sind. Im Falle aromatischer Nitrile überlappt eines dieser beiden orthogonalen  $\pi$ -Elektronensysteme ( $\pi_x$ -System) mit den Molekülorbitalen des aromatischen Systems zu einem Gesamt- $\pi$ -Elektronensystem. Infolge der Orthogonalität bleibt das zweite  $\pi$ -Elektronensystem ( $\pi_y$ -System) in erster Näherung vom übrigen Molekülrest unbeeinflusst, wenn dieser keine oder nur in eine Richtung orientierte konjugationsfähige  $\pi$ -Elektronen enthält. Bei aliphatischen Nitrilen sind die Ladungsverteilungen in beiden  $\pi$ -Elektronensystemen ( $\pi_x$ - und  $\pi_y$ -System) gleich. Im Rahmen der HMO-Methode ist das  $\pi_y$ -System aller Nitrile identisch mit dem der aliphatischen Nitrile. In Abb. 1 wird als Beispiel das Moleküldiagramm von 2-Cyanpyrimidin mit  $\pi$ -Elektronennettoladungen ( $q_i$ ) und  $\pi$ -Bindungsordnungen gezeigt.







Die für den Versuch einer Erklärung von Eigenschaften der Nitrile auf elektronischer Basis notwendigen Rechen­daten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.  $q_C$  und  $q_N$  sind  $\pi$ -Elektronen-Nettoladungen am Kohlenstoff- bzw. Stickstoffatom der Nitrilgruppe;  $p_{CN}$  stellt die Bindungs­ordnung der  $\pi_x$ -Bindung dar. Die Gesamt- $\pi$ -Elektronenladung der Nitrilgruppe ( $q_C + q_N$ ) ist in der vierten Spalte, der  $\pi_x$ -Elektronenanteil des

<sup>4</sup> *O. E. Polansky* und *M. Grassberger*, Mh. Chem. **94**, 647 (1963).

<sup>5</sup> *A.* und *B. Pullman*, „Results of Quantum Mech. Calcul. of the Electronic Structure of Biochemicals“, Vol. I, p. VI, Paris 1960.

elektrischen Momentes der CN-Bindung ( $\mu_{\pi_x, \text{CN}}$ ) in der fünften Spalte von Tab. 1 angeführt.

Tabelle 1.  $\pi$ -Elektronenverteilung in den Nitrilgruppen einiger typischer Nitrile

Verbindung	$q_C$	$q_N$	$q_{\text{CN}}$	$q_C + q_N$	$\mu_{\pi_x, \text{CN}}^{(D)*}$
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	+ 0,0831	— 0,0831	0,9966	0	0,46
 - $\text{C}\equiv\text{N}$	+ 0,0723	— 0,0997	0,9339	— 0,0274	0,48
 - $\text{C}\equiv\text{N}$	+ 0,0728	— 0,1009	0,9339	— 0,0281	0,48
 - $\text{C}\equiv\text{N}$	+ 0,0689	— 0,0698	0,9370	— 0,0009	0,39
 - $\text{C}\equiv\text{N}$	+ 0,0675	— 0,0662	0,9375	+ 0,0013	0,37

\* Der  $\pi_x$ -Anteil des elektrischen Momentes der CN-Gruppe wurde näherungsweise durch Wahl des Koordinatensystems im Zentrum der CN-Bindung berechnet:  $\mu_{\pi_x, \text{CN}} = 4,8 \frac{q_C - q_N}{2} \cdot 1,16 \text{ D}$ . C—N-Bindungsabstand: 1,16 Å.

Nach Spalte 5 in Tab. 1 lassen sich in bezug auf das  $\pi_x$ -Elektronenmoment deutlich zwei verschiedene Gruppen von Nitrilen unterscheiden: aliphatische Nitrile, Benzonitril und 5-Cyanpyrimidin besitzen ein viel höheres  $\pi_x$ -Bindungsmoment als 2- und 4-Cyanpyrimidine. Dies kann zusammen mit der unterschiedlichen  $\pi$ -Elektronendichte am Kohlenstoffatom ( $q_C$ ), die in 2- und 4-Cyanpyrimidin am geringsten ist, als Grund dafür gewertet werden, daß eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, eingeleitet durch einen nucleophilen Angriff, bei diesen beiden Nitrilen wesentlich schlechter verläuft als bei den anderen Nitrilen (z. B. 5-Cyanpyrimidin). Tatsächlich ist eine Reduktion von 2-Cyanpyrimidin auf diesem Weg bis jetzt noch nicht gelungen.

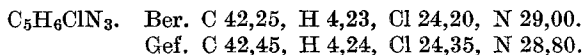
### Experimenteller Teil

#### 2-Chlor-4-amino-5-methylpyrimidin (3)

1,26 g **2** und 5 ml bei 0—5° C mit  $\text{NH}_3$  gesätt. absol. Äthanol läßt man 24 Stdn. bei etwa 20° C stehen. Der nach Zusatz verd.  $\text{NH}_3$ -Lösung ausfallende Niederschlag wird in 6 ml sied. Benzol gelöst, aus dem beim Abkühlen **4** ausfällt, während **3** in Lösung bleibt.

4 wird aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 184—185° C, Ausb. 0,33 g (30% d. Th.).

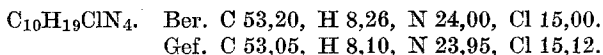
3, der Abdampfrückstand des Benzols, kristallisiert aus Äthanol; Schmp. 247° C, Ausb. 0,59 g (53% d. Th.).



3 reagierte weder in Toluol- noch in Tetrahydrofuranlösung mit Trimethylamin.

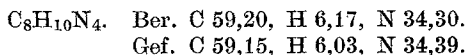
*2-Trimethylammonium-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (7)*

2,4 g 6<sup>1</sup>, 11 ml Benzol und 20 g Trimethylamin werden 8 Tage in einem Autoklaven bei Raumtemp. stehengelassen. Dabei ausfallende Kristalle werden aus Äthanol—Äther und schließlich aus Dimethylformamid umkristallisiert; Schmp. 194—195° C, Ausb. 1,08 g. Nach weiterem tagelangem Stehen erhöht sie sich auf 1,56 g (65% d. Th.).



*2-Cyan-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin (8)*

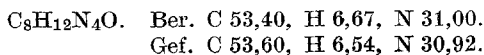
6 g KCN und 9 g Acetamid werden auf etwa 145° C erhitzt, die Schmelze bei 80—90° C mit 6 g 7 portionsweise versetzt und bis zum Aufhören der Trimethylamin-Entwicklung bei dieser Temp. belassen (30—60 Min.). Man behandelt mit einem Gemisch von Wasser und Äther und schüttelt die wäßrige Phase erschöpfend mit Äther aus. Der Ätherrückstand kristallisiert aus Petroläther und schmilzt bei 143° C; Ausb. 3,24 g (54% d. Th.).



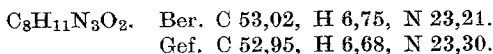
Versuche zur Reduktion von 2-Cyan-4-dimethylamino-5-methylpyrimidin

1. *Mit Lithiumaluminiumhydrid*

Aus einem Soxhletextraktor ließ man 0,28 g 8 unter Äthereinwirkung (60 ml) etwa 20 Stdn. auf 0,2 g LiAlH<sub>4</sub> wirken und zersetzte dann das überschüss. LiAlH<sub>4</sub> mit feuchtem Äther. Nach Filtrieren und Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in absol. Äthanol aufgenommen, neuerlich filtriert und mit Äther gefällt. Die kristalline Fällung wurde in Wasser gelöst und mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand schmilzt nach Sublimieren bei 10<sup>-3</sup> Torr (170—180° C) bei 204—205° C; Ausb. 0,04 g 10.



Nach der Chloroformausschüttelung wurde die wäßrige Lösung schwach salzsauer eingeeengt und nach Zusatz von NH<sub>3</sub> zur Trockene gebracht. Der Abdampfrückstand (11) kristallisierte aus Äthanol—Äther und schmolz unter Zersetzung bei 155—160° C; Ausb. 0,12 g.



Bei Verwendung von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel konnten ebenfalls nur **10** und **11** erhalten werden.

## 2. *Katalytische Hydrierung*

1 g **8**, gelöst in 7 g bei 0° C mit NH<sub>3</sub> gesätt. Methanol, nahmen im Autoklaven bei Gegenwart von 1 g *Raney-Ni* in 48 Stdn. bei Raumtemp. keinen Wasserstoff auf. Nach der Aufarbeitung wie unter 1. erhielt man 0,1 g **9**.

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. *H. Egger*.