

Untersuchungen über Pyrimidine, II¹⁾

Darstellung und Eigenschaften von 2.6-Dichlor-5-chlormethylpyrimidin

von *Reinhard Brossmer**) und *Erich Röhm*

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg

Eingegangen am 4. September 1965

Aus 5-Hydroxymethyl-uracil (1) entsteht bei der Chlorierung mit einer Mischung von Phosphoroxidchlorid und Phosphorpentachlorid in guter Ausbeute 2.6-Dichlor-5-chlormethylpyrimidin (2). Dieses reagiert mit den verschiedensten Verbindungen, die nucleophile Gruppen enthalten. Die drei Chlor-Atome besitzen eine deutlich abgestufte Reaktionsfähigkeit: Cl-aliphatisch (allylständig) > Cl an C-6 > Cl an C-2. So lassen sich gezielt mono-, di- und trisubstituierte Derivate, z. B. Alkyläther, Phenoläther, Thioäther, Amine und Azide darstellen. Einige dieser Verbindungen besitzen beträchtliche bakteriostatische und fungistatische Wirksamkeit. Die Glykolyse von Tumorzellen wird gehemmt, die Transplantierbarkeit gewisser Tumorarten aufgehoben.

Wir beschäftigen uns seit einiger Zeit mit der Darstellung von an C-5 substituierten Pyrimidinen sowie von entsprechenden Nucleosiden und Nucleotiden. Die letzteren sollen als Ausgangssubstanzen zur Herstellung von Polynucleotiden dienen, die Modelle für Nucleinsäuren darstellen können.

Unser Interesse an dieser Substanzklasse hat folgende Gründe: 1) Der Pyrimidinring ist an C-5 elektrophilen Reaktionen besonders zugänglich. 2) In den letzten Jahren sind drei neue an C-5 substituierte Pyrimidine als Bestandteile gewisser Nucleinsäuren aufgefunden worden: 5-Hydroxymethyl-cytosin²⁾, 5-Ribosyl-uracil („Pseudouridin“)³⁾ und 5-Hydroxymethyl-uracil⁴⁾. 3) Pyrimidine und ihre Abkömmlinge mit funktioneller Gruppe an C-5 lassen sich mit nieder- und hochmolekularen Substanzen verknüpfen.

Im Verlauf von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und biologischer Aktivität bei Verbindungen vom Typ des 5-Hydroxymethyl-uracils⁵⁾ und 5-Hydroxymethylcytosins⁶⁾ haben wir uns auch mit der Chlorierung

*) Herrn Prof. Dr. *Richard Kuhn* zur Vollendung seines 65. Lebensjahres gewidmet.

1) I. Mitteilung: *R. Brossmer* und *E. Röhm*, *Angew. Chem.* **77**, 260 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 245 (1965).

2) *G. R. Wyatt* und *S. S. Cohen*, *Nature [London]* **170**, 1072 (1952); *Biochem. J.* **55**, 774 (1953).

3) *F. F. Davis* und *F. W. Allen*, *J. biol. Chemistry* **227**, 907 (1957); *W. E. Cohn*, ebenda **235**, 1488 (1960).

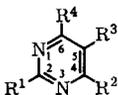
4) *R. G. Kallen*, *M. Simon* und *J. Marmur*, *J. molecular Biol.* **5**, 248 (1962).

5) *R. Brossmer*, in Vorbereitung.

6) *R. Brossmer*, in Vorbereitung.

sowie mit den durch weitere Umsetzungen aus den Chlorierungsprodukten entstehenden Verbindungen beschäftigt. Hier berichten wir über den ersten Teil dieser Arbeiten, der sich mit 5-Hydroxymethyluracil befaßt⁷⁾.

Die *Bezifferung von Pyrimidinen* ist in der Literatur uneinheitlich. Aus historischen Gründen hat es sich allgemein eingebürgert, das Purinskelett, beginnend mit dem Stickstoff, *entgegen* dem Uhrzeigersinn zu zählen. Beim Pyrimidinring dagegen findet man manchmal die gleiche, manchmal die *gegenläufige* Bezifferung, je nachdem, ob es sich um einfache Pyrimidine oder um Pyrimidinnucleoside handelt. Wir verwenden in dieser und den folgenden Arbeiten stets diejenige Bezifferung, die auch bei Purinderivaten üblich ist (s. nebenstehendes Formelbild). 5-Hydroxymethyl-uracil (**1**) haben *Johnson* und Mitarbeiter⁸⁾ erstmals in einer vielstufigen Synthese mit geringer Ausbeute dargestellt. Später wurde **1** durch Hydroxymethylierung von Uracil mit Formaldehyd und Alkali leicht zugänglich⁹⁾. Es zeigte sich, daß **1** eine recht stabile Substanz ist. Mit Bariumhydroxyd und 40-proz. Formalin erhielten wir bei Raumtemperatur in etwa 95-proz. Ausbeute chromatographisch einheitliches 5-Hydroxymethyl-uracil.



5-Hydroxymethyl-uracil reagiert mit Phosphoroxidchlorid allein nur langsam und unter Zersetzung. Mit einer *Mischung* von Phosphoroxidchlorid und Phosphorpentachlorid tritt innerhalb von 30 Minuten klare Lösung ein. Die Aufarbeitung ergibt eine oft schon kristalline Rohsubstanz vom Schmp. 57–58°, die durch Lösen in Methanol und Fällen mit Wasser von anhaftender Säure befreit werden kann. Günstiger ist es, das Rohprodukt durch Destillation zu reinigen. Bei 90–100°/10⁻³ Torr destilliert **2** als wasserklare Flüssigkeit, die alsbald zu einer strahlig-kristallinen Masse (Schmp. 62°) mit schwach aromatischem Geruch erstarrt. Die Ausbeute bewegte sich in zahlreichen Ansätzen zwischen 60 und 70%. Die aus Petroläther in Plättchen schön auskristallisierende Verbindung löst sich kaum in Wasser, gut dagegen in Alkoholen, Aceton, Äther, Chloroform, Benzol und anderen unpolaren Lösungsmitteln.

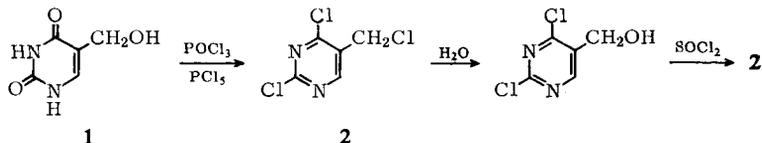
Die Elementaranalysen zeigen die Anwesenheit von drei Chloratomen und das Fehlen von sauerstoffhaltigen Substituenten an. Weitere wichtige Aufschlüsse gibt das IR-Spektrum. Es zeigt weder die für 5-Hydroxymethyl-uracil typischen Banden der beiden Carbonyle bei 1672 und 1724 cm⁻¹ noch die breite Absorption von OH und NH zwischen 3448 und 3030 cm⁻¹. Dagegen erscheinen scharfe Banden für die Gerüstschwingungen des heterocyclischen Rings bei 1523 und 1563 cm⁻¹ sowie für C–Cl zwischen 620 und 780 cm⁻¹. Hiernach ist für die Substanz vom Schmp. 62° nur die Struktur eines 2,6-Dichlor-5-chlormethyl-pyrimidins denkbar. Hierfür spricht

⁷⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der Südwestdeutschen Chemiedozententagung Mainz, 28.–30. 4. 1965.

⁸⁾ T. B. Johnson und A. Litzinger, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1940 (1936).

⁹⁾ R. E. Cline, R. M. Fink und K. Fink, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2521 (1959).

auch das NMR-Spektrum. Man erkennt in perdeutertem Dimethylsulfoxyd ein Singulett bei $\delta = 4.88$, das den beiden Protonen der Methylengruppe an C-5 entspricht, und eine Bande bei $\delta = 8.99$, die durch das Proton an C-4 hervorgerufen wird. Das Flächenverhältnis beträgt 2 : 1.



Auch die chemischen Eigenschaften der neuen Verbindung stehen mit der vorgeschlagenen Konstitution gut im Einklang. Das in Allylstellung befindliche Halogen der Seitenkette ist besonders reaktionsfähig. **2** entwickelt schon beim Stehenlassen an der Luft allmählich Chlorwasserstoff und geht dabei in 2,6-Dichlor-5-hydroxymethylpyrimidin über. Dieses liefert, mit Thionylchlorid erhitzt, wieder **2** (bewiesen durch Schmelzpunkt, Elementaranalysen und Röntgenspektrum). Die leichte Hydrolysierbarkeit unter Abspaltung von Salzsäure dürfte eine wesentliche Ursache für die hautreizende Wirkung von **2** sein.

Erhitzt man eine Suspension von **2** in Wasser, dann ändert sich der pH-Wert erst nach etwa 30 Minuten. Die Mischung wird zunehmend sauer, und die suspendierte Substanz geht allmählich in Lösung. Das Papierchromatogramm zeigt mindestens 6 bei 260 m μ absorbierende Verbindungen. Eine davon läßt sich durch Vergleich mit einer authentischen Probe als 5-Hydroxymethyl-uracil (**1**) identifizieren, eine andere mit dem Produkt, das man beim Erhitzen einer wäßrigen Lösung von **1**, besonders in Gegenwart von wenig Säure, erhält. Dabei dürfte es sich um den durch Wasserabspaltung aus 2 Molekülen 5-Hydroxymethyluracil entstandenen Äther handeln. An zahlreichen Beispielen ist die beträchtliche Reaktionsfähigkeit dieser allylständigen Hydroxylgruppe bekannt geworden. So erhält man bereits durch Erwärmen von 5-Hydroxymethyl-uracil in Alkoholen bzw. Säuren in Gegenwart einer katalytischen Menge Mineralsäure glatt die entsprechenden Äther bzw. Ester⁹⁾.

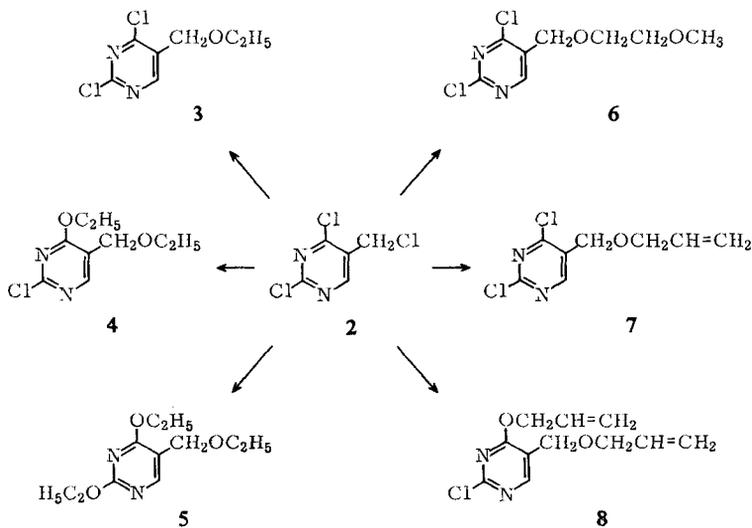
Zur Darstellung von 2,6-Dichlor-5-chlormethyl-pyrimidin (**2**) sind zwei weitere, im Prinzip ähnliche Wege denkbar: 1) Chlormethylierung von 2,6-Dichlor-pyrimidin mit Formaldehyd in konz. Salzsäure. Uracil wurde auf diese Weise in 5-Chlormethyl-uracil übergeführt¹⁰⁾. 2) Chlorierung von 5-Chlormethyl-uracil mit Phosphoroxidchlorid/Phosphorpentachlorid. Während nach 1) das erwünschte Produkt nicht isoliert werden konnte, gelang es nach 2), ein Trichlorderivat in etwa 50-proz. Ausbeute zu gewinnen. Es erwies sich nach Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm identisch mit 2,6-Dichlor-5-chlormethylpyrimidin (**2**). Die direkte Chlorierung von 5-Hydroxymethyl-uracil ist vorzuziehen, da sie in *einem* Reaktionsschritt zur gewünschten Substanz führt.

¹⁰⁾ J. H. Burckhalter, R. J. Seiwald und H. C. Scarborough, J. Amer. chem. Soc. **82**, 991 (1960); W. A. Skinner, M. G. M. Schestraete und B. R. Baker, J. org. Chemistry **25**, 149 (1960).

2,6-Dichlor-5-chlormethyl-pyrimidin diente für vielfältige Umsetzungen, da es mit den verschiedensten Verbindungen, die nucleophile Gruppen wie z. B. Hydroxyl-, Amino-, Mercapto- und Azidgruppen enthalten, reagiert. Die drei Chlor-Atome besitzen eine deutlich abgestufte Reaktionsfähigkeit. Das allylständige Chlor-Atom unterscheidet sich, wie zu erwarten, wesentlich von den beiden „aromatischen“. Von diesen wiederum erweist sich das an C-6 befindliche beweglicher als das an C-2. Daher ist es möglich, auch verschiedene Reste nacheinander mit dem Pyrimidinring zu verknüpfen. Im folgenden werden aus der Vielzahl der Reaktionen einige Beispiele angeführt.

Darstellung von gesättigten und ungesättigten Alkyläthern

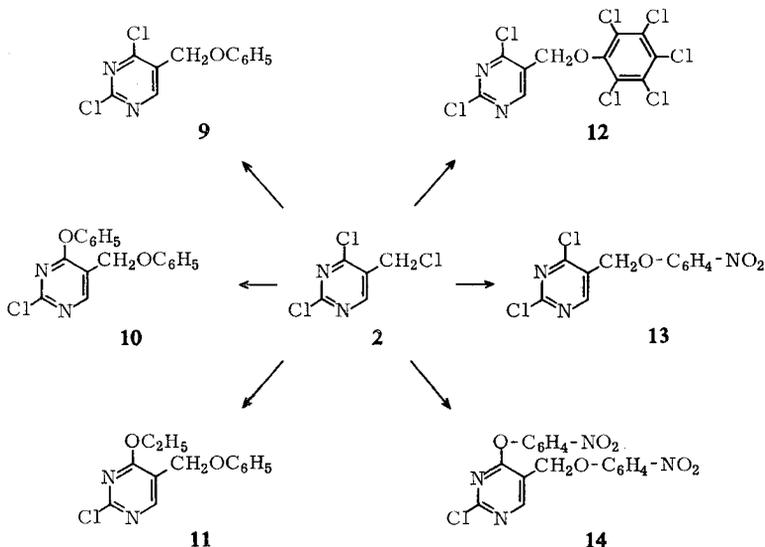
Alkohole (z. B. Äthanol) reagieren bereits leicht in der Kälte. Während mit 1 Mol Natriumäthylat 2,6-Dichlor-5-äthoxymethyl-pyrimidin (**3**) und mit 3 Mol Natriumäthylat 2,6-Diäthoxy-5-äthoxymethyl-pyrimidin (**5**) entstehen, die beide als farblose,



destillierbare Flüssigkeiten anfallen, erhält man mit 2 Mol Äthylat kristallisiertes 2-Chlor-6-äthoxy-5-äthoxymethyl-pyrimidin (**4**) (Schmp. 32 - 33°). β-Methoxyäthanol ergibt in den geeigneten Mengenverhältnissen 2,6-Dichlor-5-[β-methoxyäthoxymethyl]-pyrimidin (**6**). Die Umsetzung mit 1 bzw. 2 Mol Allylalkohol liefert analog die flüssigen Allyläther 2,6-Dichlor-5-allyloxymethyl-pyrimidin (**7**) und 2-Chlor-6-allyloxy-5-allyloxymethyl-pyrimidin (**8**) mit schwacharomatischem Geruch. Die Ausbeuten an destilliertem Produkt liegen bei diesen Äthern zwischen 85 und 95% d. Th.

Darstellung von Phenoläthern

Läßt man bei Raumtemperatur oder in der Siedehitze Natriumphenolat mit **2** in Äthanol reagieren, dann entsteht je nach Mengenverhältnis in guter Ausbeute 2,6-Dichlor-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (**9**) in farblosen, glitzernden Plättchen (Schmp. 118–119°) bzw. 2-Chlor-6-phenoxy-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (**10**) (Schmp. 109 bis 110°). Bei der Umsetzung mit 3 Mol Phenolat in Äthanol haben wir unter verschiedenen Versuchsbedingungen 2-Chlor-6-äthoxy-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (**11**) in derben Prismen (Schmp. 66–67°) isoliert. In gleicher Weise erhält man aus

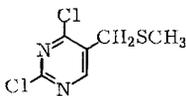


2,3,4,5,6-Pentachlor-phenol das 2,6-Dichlor-5-[pentachlorphenoxy-methyl]-pyrimidin (**12**) in Form von verfilzten Prismen. Bezüglich der Ausbeute von 54% der Theorie ist zu sagen, daß wir weder hier noch bei anderen Beispielen versuchten, die Ausbeute systematisch auf ein Optimum zu bringen. Im Falle von **12** dürfte übrigens die Häufung der Chlor-Atome die Stabilität der Ätherbindung und damit die Tendenz zu ihrer Bildung erheblich vermindern. 4-Nitro-phenol liefert mit **2** beispielsweise 2,6-Dichlor-5-[4-nitro-phenoxy-methyl]-pyrimidin (**13**) sowie den entsprechenden, bei 218 bis 220° schmelzenden, gelbstichigen 5,6-Bis-4-nitro-phenyläther **14**.

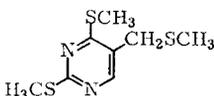
Darstellung von Thioäthern

Die Chlor-Atome von **2** lassen sich auch durch SH-Gruppen enthaltende Verbindungen schrittweise substituieren. So gelingt es, jeweils in etwa 85-proz. Ausbeute, 2,6-Dichlor-5-methylmercaptomethyl-pyrimidin (**15**) als leichtbewegliche Flüssigkeit,

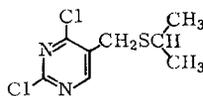
den Tris-thioäther **16** in zarten Prismen (Schmp. 40–41°) sowie 2,6-Dichlor-5-isopropylmercaptomethyl-pyrimidin (**17**) als dünnflüssiges Öl zu gewinnen.



15



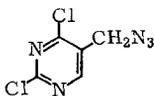
16



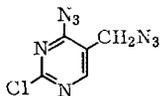
17

Darstellung von Aziden und einem Jodid

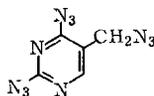
Bei der Umsetzung der Trichlorverbindung **2** mit Natriumazid in wäßrigem Äthanol oder in Aceton können bei Raumtemperatur in hoher Ausbeute Azidopyrimidine erhalten werden. Je nach dem Molverhältnis fallen entsprechend der Reaktivität der Chlor-Atome das Monoazid **18**, das Diazid **19** und die Triazido-Verbindung **20** an.



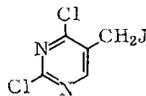
18



19



20



21

Diese Substanzen sind flüssig^{*)}. Sie zersetzen sich bei der Destillation im Hochvakuum ohne Explosion und verpuffen je nach Azidgehalt mehr oder minder heftig in der Flamme. Dagegen sind sie bei Raumtemperatur beständig. Das Triazid **20** mit etwa 71% Stickstoff unterscheidet sich hierin bemerkenswert von dem ähnlich gebauten 1,3,5-Tris-azido-s-triazin (Cyanurazid, 82% Stickstoff), das zu den explosivsten Substanzen der organischen Chemie gehört und bereits bei milden Erschütterungen heftig detoniert. Die kernständige Azidgruppe kann gemäß einer Ring-Ketten-Tautomerie im Prinzip auch als ankondensiertes Tetrazol auftreten. Wir haben uns für diese Frage besonders interessiert und die wahre Struktur unserer Azide sicherzustellen versucht. *Stollé*¹¹⁾ hat zwei Reaktionen beschrieben, um Azidgruppen nachzuweisen:

1) Man erhitzt die Verbindung mit einem Überschuß Natriumäthylat, wobei Natriumazid abgespalten, ein ankondensierter Tetrazolring aber nicht zerstört wird. Das Natriumazid läßt sich schließlich als Stickstoffwasserstoffsäure tritrimetrisch bestimmen. Wir haben diese Methode auf das Triazid **20** angewandt und etwa 78% der theoretisch zu erwartenden Stickstoffwasserstoffsäure gefunden (vgl. S. 132).

2) Azide spalten beim Erhitzen auf etwa 200° 1 Mol. Stickstoff je Azidgruppe ab, während kondensierte Tetrazole nicht reagieren. Wir erhielten aus dem Diazid **19** 86% und aus dem Triazid **20** 92% des abspaltbaren Stickstoffs (vgl. S. 132). Diese

^{*)} Anmerkung bei der Korrektur (1. 2. 1966): **20** wurde inzwischen kristallisiert (Schmp. 59–60°) erhalten (von cand. chem. E. Trude).

¹¹⁾ R. *Stollé* und H. *Storch*, J. prakt. Chem. [2] **135**, 128 (1932).

Ascites-Tumors, des Yoshida-Ascites-Tumors, des Crocker-Sarkoms 180 und des Ascites-Haepatom 130 aufgehoben. Auch über diese Ergebnisse werden wir gesondert berichten.

Wir danken Frl. E. Crummenerl und Herrn G. Riethmüller für zahlreiche Mikroanalysen, Herrn Dr. W. Otting für Aufnahme und Diskussion der IR-Spektren, Herrn Dr. J. Jochims für das NMR-Spektrum sowie Herrn cand. chem. D. Matthias für die Messung der UV-Spektren. Der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik* und den *Farbwerken Hoechst* sind wir für Unterstützung unserer Arbeit zu Dank verpflichtet.

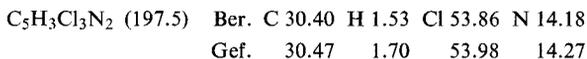
Beschreibung der Versuche

Die *Schmelzpunkte* sind unkorrigiert. — Die *UV-Spektren* wurden in Äthanol aufgenommen (selbstregistrierendes Spektralphotometer Perkin-Elmer 137). — Bei den *IR-Spektren* sind die jeweils 7 stärksten Banden nach abnehmender Intensität angegeben. Feste Substanzen wurden in KBr, flüssige als Film aufgenommen. Wenn nicht anders vermerkt, wurde das Gerät Perkin-Elmer 21 mit Steinsalzprisma verwendet. Die *Chromatographie* wurde auf Papier Schleicher & Schüll 2043 b Mgl (aufsteigend) durchgeführt. Fließmittel: n-Propanol/Wasser (5:1) und mit Wasser gesättigtes n-Butanol. Die Erkennung der Substanzen erfolgte unter der UV-Lampe bei 257.5 m μ (Chromato-Vue, Ultra-Violet Products, California).

5-Hydroxymethyl-uracil (1) (2.6-Dioxo-5-hydroxymethyl-pyrimidin). — Zu der filtrierten Lösung von 30 g $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ in 1000 ccm Wasser gibt man 50 g *Uracil* sowie 100 ccm 40-proz. *Formaldehyd-Lösung* und erhitzt auf dem Dampfbad bis zur Lösung. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wird der größte Teil der Barium-Ionen mit CO_2 gefällt. Man saugt scharf ab, wäscht mit Wasser und bringt Filtrat + Waschwasser mit verd. Schwefelsäure auf ca. pH 5. Nach Zugabe von etwas Tierkohle wird das ausgefallene $BaSO_4$ abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man engt i. Vak. (Innentemperatur max. 30°) zum Sirup ein, der mit 500 ccm Äthanol kurz aufgekocht wird (Dampfbad). Nach dem Abkühlen im Eisschrank wird abgesaugt und an der Luft getrocknet. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Einengen i. Vak. und Versetzen mit Äthanol eine weitere Menge **1** gewinnen. Gesamtausbeute ca. 60 g (95%). Der Schmelzpunkt hängt von der Art des Umkristallisierens und des Trocknens ab: Aus Wasser umkristallisiert und an der Luft getrocknet, Schmp. 235–240°. **1** ist chromatographisch nahezu rein und für die Chlorierung direkt zu verwenden.

2.6-Dichlor-5-chlormethyl-pyrimidin (2). — 15 g **1** werden in einer Mischung von 150 ccm *Phosphoroxidchlorid* und 150 g *Phosphorpentachlorid* unter Rückfluß erhitzt, wobei **1** langsam in Lösung geht. Nach 2 Stdn. kühlt man mit Eis ab und saugt das überschüssige PCl_5 auf einer Glassinternutsche ab, destilliert das $POCl_3$ i. Vak. weitgehend ab und gießt den Sirup auf Eis, das mit Äther überschichtet ist. Die äther. Phase wird mit Eiswasser säurefrei gewaschen. Nach Vertreiben des mit $MgSO_4$ getrockneten Äthers i. Vak. dampft man mehrmals mit Äther ab, um Salzsäure-Reste zu entfernen. Das gelbstichige Rohprodukt wird meistens sofort kristallin erhalten. Schmp. 57–58°. Ausbeute 17 g (82%). — Zur Reinigung (Methode A) löst man in 50–100 ccm Methanol, gibt tropfenweise Wasser zu bis zur Abscheidung der ersten Kristalle und versetzt allmählich mit mehr Wasser, bis keine weitere Trübung auftritt. Nach 1stdg. Kühlen im Eisbad wird abgesaugt und i. Vak. getrocknet. Ausbeute

13.5–14.5 g (65–70%) fast farblose Substanz vom Schmp. 57–59°. Gelegentlich fällt die Verbindung schmierig aus. Methode B: Man destilliert die Rohsubstanz im Kugelrohr: Sdp._{0.001} 90–100°. Sie erstarrt zu einer weißen kristallinen Masse mit Schmp. 62°. Ausbeute 13 g (63%). Schmp. 62–63° [aus Petroläther (30–40°)]. Geruch: schwach aromatisch.



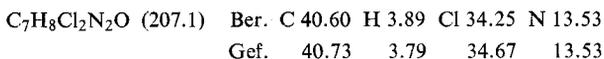
IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1387, 1523, 1562, 869, 1182, 777, 1408 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 222 (10.2), 263 (3.7); λ_{min} = 245 m μ (2.1).

NMR-Spektrum [(CD₃)₂SO]: δ 4.88 und δ 8.99; Flächenverhältnis 2:1; Standard Tetramethylsilan.

Darstellung von 2 aus 5-Chlormethyl-uracil: 3 g 5-Chlormethyl-uracil erhitzt man in einer Mischung von 30 ccm Phosphoroxidchlorid und 30 g Phosphorpentachlorid 2 Stdn. unter Rückfluß, wobei langsam Lösung eintritt. Nach Aufarbeitung gemäß Methode B (s. o.) erhält man 1.8 g (48%) farblose Kristalle, die mit 2 in den Elementaranalysen, im Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Debye-Scherrer-Diagramm übereinstimmen.

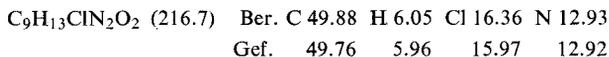
Beim Arbeiten mit 2 ist *Vorsicht* anzuraten. Hautkontakt, insbesondere mit Lösungen, sollte man sorgfältig vermeiden. Als Folge können nur langsam heilende Blasen auftreten.

2,6-Dichlor-5-äthoxymethyl-pyrimidin (3). — Zu 9.9 g 2 in 120 ccm Äthanol tropft man unter Rühren 1.15 g Natrium in 120 ccm Äthanol. Nach wenigen Sekunden beginnt die Abscheidung von NaCl; sie ist nach 1/2–1 Stde. beendet. Man saugt ab (2.85 g NaCl = 97% d. Th.), wäscht mit Äthanol und engt i. Vak. zum Sirup ein. Zum Entfernen evtl. noch vorhandener Reste NaCl wird mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat, Abdampfen i. Vak. und anschließender Destillation des Rückstandes i. Hochvak. (80–90°, 10⁻³ Torr) erhält man 9 g (87%) farbloses, leicht bewegliches Öl.



IR-Spektrum: 1351, 1531, 1572, 1126, 1391, 1374, 1183 cm⁻¹.

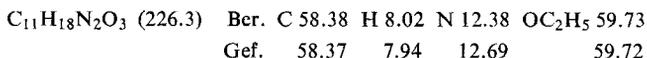
2-Chlor-6-äthoxy-5-äthoxymethyl-pyrimidin (4). — 2.96 g (0.015 Mol) 2 in 50 ccm Äthanol versetzt man allmählich bei Raumtemperatur unter Rühren mit 0.69 g (0.03 g-Atom) Natrium in 50 ccm Äthanol. Nach 3 Stdn. wird i. Vak. eingeeengt, NaCl durch Zugabe von Wasser gelöst und ausgeäthert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers hinterbleiben 3.1 g, die bei der Destillation im Kugelrohr (Sdp._{0.001} 100–110°) 2.8 g (86%) 4 ergeben. Das Destillat erstarrt in der Vorlage zu farblosen Prismen. Schmp. 32–33°.



IR-Spektrum: 1353, 1572, 1441, 1595, 1114, 10.31, 970 cm⁻¹.

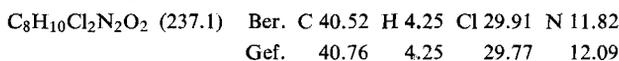
2,6-Diäthoxy-5-äthoxymethyl-pyrimidin (5). — Man erhitzt 9.9 g (0.05 Mol) 2 in 120 ccm Äthanol und 3.45 g (0.15 g-Atom) Natrium in 100 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß oder läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der

Darstellung von **4**. Das Rohprodukt wird destilliert. Sdp._{0.001} 90–100°. Ausbeute 10 g (88%) gelbstichiges, leichtbewegliches Öl.



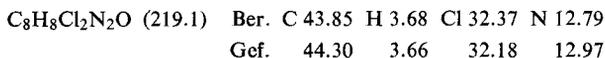
IR-Spektrum: 1435, 1572, 1610, 1344, 1385, 1068, 1096 cm⁻¹. - *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 218 (14.3), 262 (9.4); λ_{min} = 243 m μ (6.0).

2.6-Dichlor-5-[\beta-methoxyäthoxymethyl]-pyrimidin (6). — Man tropft 0.6 g *Natrium* in 50 ccm β -Methoxyäthanol (Glykolmonomethyläther) zu 4.95 g **2** in 50 ccm β -Methoxyäthanol und rührt 15 Min. bei Raumtemperatur. Die Mischung wird i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Nach Vertreiben des Äthers hinterbleibt ein Sirup, den man durch Destillation im Kugelrohr reinigt: Sdp._{0.001} 80–90°; Ausbeute 5.3 g (88%) gelbstichiger, dünnflüssiger Sirup.



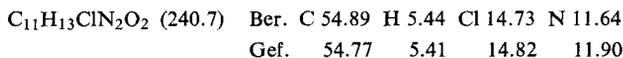
IR-Spektrum: 1520, 1560, 1112 (Schulter bei 1130), 1348, 1368, 1384 (Schulter bei 1395) 1175 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 219 (8.2), 262 (3.8); λ_{min} = 241 m μ (1.8).

2.6-Dichlor-5-allyloxymethyl-pyrimidin (7). — Zu 9.9 g **2** in 100 ccm Allylalkohol tropft man unter Rühren 1.15 g *Natrium* in 250 ccm *Allylalkohol*. Nach einer weiteren Stunde Rühren wird das NaCl abgesaugt (2.90 g = 99%). Man engt i. Vak. ein, versetzt mit Wasser, äthert aus und dampft ab. Das zurückbleibende Öl läßt sich i. Hochvak. destillieren. Sdp._{0.001} 85–95°. Ausbeute 10.3 g (94%) gelbstichiges, leicht bewegliches Öl.



IR-Spektrum: 1524, 1565, 1385, 1361, 1178, 1406, 1110 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 218 (9.4), 262 (3.6); λ_{min} = 241 m μ (1.9).

2-Chlor-6-allyloxy-5-allyloxymethyl-pyrimidin (8). — 9.9 g **2** in 100 ccm Allylalkohol versetzt man bei Raumtemperatur langsam mit 2.30 g *Natrium* in 250 ccm *Allylalkohol*. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stdn. gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie bei der Darstellung von **7**. Zur Reinigung wird i. Vak. destilliert: Sdp._{0.001} 110–120°; Ausbeute 10.9 g (88%).



IR-Spektrum: 1563, 1414, 1585, 1342, 1433, 990, 937 cm⁻¹.

2.6-Dichlor-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (9). — Man gibt zu 800 ccm Äthanol 4.6 g *Natrium* sowie 18.8 g *Phenol* (p. a.) und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. 61 ccm dieser *Phenolat*-Lösung tropft man unter Rühren zu 3 g **2**. Bereits bei Raumtemperatur scheidet sich nach wenigen Sek. NaCl ab. Nach insgesamt 1 stdg. Rühren reagiert die Lösung neutral. Man verdampft i. Vak., versetzt mit Wasser und saugt ab. Nach Waschen mit 50–100 ccm Wasser beträgt die Ausbeute an bereits reiner Substanz 3.4 g (~88%). Aus absol. Äthanol umkristallisiert,

fallen 2.7 g (70%) farblose, regelmäßig ausgebildete, glitzernde Plättchen an (Schmp. 118–119°). Zur Analyse wurde über Nacht bei 70°/0.1 Torr getrocknet.

$C_{11}H_8Cl_2N_2O$ (255.1) Ber. C 51.79 H 3.16 Cl 27.80 N 10.98
Gef. 51.67 3.27 28.01 11.29

IR-Spektrum: 750, 1242, 1235, 1362, 1174, 1493, 1401 cm^{-1} . — *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 219 (19.3), 263 (5.2); λ_{min} = 241 $m\mu$ (3.0).

2-Chlor-6-phenoxy-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (10). — a) Zu 3 g **2** in 100 ccm Äthanol fügt man allmählich 122 ccm *Natriumphenolat*-Lösung (30.4 mMol) (Bereitung vgl. Darstellung von **9**) und rührt, bis die Mischung neutral reagiert. Die Aufarbeitung (analog **9**) ergab 4.3 g (90%) bereits kristallisierte Substanz. Davon wurde 1 g aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0.75 g (75%). Farblose Plättchen vom Schmp. 109–110°. Zur Analyse wurde bei 80°/0.1 Torr getrocknet.

$C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312.7) Ber. C 65.29 H 4.19 Cl 11.34 N 8.96
Gef. 65.25 4.22 11.50 9.24

IR-Spektrum: 1563, 952, 1414, 1235, 1253, 749, 1309 cm^{-1} . — *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 210 (20.0), 219 (20.5), 259 (6.7); λ_{min} = 246 $m\mu$ (6.0).

b) Zu 3 g (15.2 mMol) **2** in 30 ccm Äthanol gibt man unter Rühren 3.87 g (33.5 mMol) festes *Natriumphenolat*. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß beträgt der pH ca. 8. Die Aufarbeitung (siehe **9**) liefert 3.6 g Produkt. Aus Aceton/Wasser werden 3.4 g (71%) **10** erhalten.

$C_{17}H_{13}ClN_2O_2$ (312.7) Ber. C 65.29 H 4.19 Cl 11.34 N 8.96
Gef. 65.68 4.13 11.17 8.94

Das IR-Spektrum ist mit dem der nach a) gewonnenen Verbindung identisch.

2-Chlor-6-äthoxy-5-phenoxy-methyl-pyrimidin (11). — a) Man löst 3 g (15.2 mMol) **2** in 100 ccm Äthanol, tropft 183 ccm (45.6 mMol) *Natriumphenolat*-Lösung zu (siehe unter **9**) und erhitzt 7 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abdampfen wird mit Wasser versetzt, der anfallende Sirup in Äther aufgenommen und mit kalter verd. Natronlauge ausgeschüttelt. Destillation i. Hochvak. ergibt 2.3 g (58%) Öl vom Sdp._{0.001} 120–140°, das nach einiger Zeit zu kristallisieren beginnt. Aus Äthanol erhält man grobe Prismen mit Schmp. 66–67°.

$C_{13}H_{13}ClN_2O_2$ (264.7) Ber. C 58.98 H 4.95 Cl 13.39 N 10.58
Gef. 58.87 4.72 13.37 10.67

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1433, 1232, 1344, 1566, 1583, 1245, 967 cm^{-1} .

b) Zu 1.5 g **2** in 50 ccm Äthanol tropft man 61 ccm *Natriumphenolat*-Lösung (siehe unter **9**). Bei Raumtemperatur fällt im Verlauf von einigen Stunden die *Diphenoxy-Verbindung 10* zusammen mit Natriumchlorid aus. Sodann fügt man unter Rühren weitere 31 ccm *Phenolat*-Lösung hinzu. Der anfangs dicke Brei geht im Verlauf von etwa 14 Tagen in Lösung, es bleibt lediglich Natriumchlorid zurück. Man arbeitet auf, wie unter a) angegeben, und isoliert eine Verbindung vom Schmp. 66–67°. Identisch in Elementaranalysen, Debye-Scherrer-Aufnahmen und IR-Spektrum mit **11**.

2,6-Dichlor-5-[2,3,4,5,6-pentachlor-phenoxy-methyl]-pyrimidin (12). — Unter Rühren tropft man 4.4 g (15.5 mMol) *Natrium-pentachlorphenolat* in 100 ccm 80-proz. Äthanol zu 3 g (15.2 mMol) **2** in 100 ccm Äthanol. Dabei bildet sich ein dicker Niederschlag. Sobald die

Mischung neutral reagiert, saugt man ab und wäscht mit Wasser. Ausbeute an bereits reiner Substanz 3.5 g (54%). Aus absol. Äthanol farblose, verfilzte Prismen vom Schmp. 180–181°. Getrocknet wird mehrere Stunden bei 80°/0.1 Torr.

$C_{11}H_3Cl_7N_2O$ (427.3) Ber. C 30.92 H 0.70 Cl 58.08 N 6.56
Gef. 30.83 1.14 57.74 6.66

IR-Spektrum: 1362, 1003, 1391, 880, 1192, 1527, 1572 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} = 216 $m\mu$, $\epsilon_{max} \cdot 10^{-4}$ = 6.8.

2.6-Dichlor-5-[4-nitro-phenoxy-methyl]-pyrimidin (13). — Man löst 2 g **2** in 100 ccm Äthanol und tropft bei Raumtemperatur 1.63 g *Natrium-p-nitrophenolat* in 100 ccm Äthanol zu. Es fällt ein Gemisch von **13** und NaCl aus. Nach mehrstündigem Rühren wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und wiederum mit Wasser gewaschen. Ausbeute 2.7 g (89%) vom Schmp. 110–120°. Davon digeriert man 0.5 g in 300 ccm Äther. Der geringe unlösliche Rückstand erweist sich nach Schmelzpunkt und Elementaranalyse als **14** (siehe unten). Nach Vertreiben des Äthers wird **13** aus wenig Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0.35 g farblose, zarte Prismen vom Schmp. 134–135°. Zur Analyse trocknete man bei 60°/0.1 Torr:

$C_{11}H_7Cl_2N_3O_3$ (300.1) Ber. C 44.02 H 2.35 Cl 23.63 N 14.09
Gef. 44.32 2.42 23.33 13.81

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1338, 1258, 1510, 1363, 1590, 1493, 1529 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 218 (18.0), 297 (12.0); λ_{min} = 245 $m\mu$ (4.1).

2-Chlor-6-[4-nitro-phenoxy]-5-[4-nitro-phenoxy-methyl]-pyrimidin (14). — Zu 1.5 g (7.6 mMol) **2** in 25 ccm Äthanol gibt man langsam 2.5 g (15.5 mMol) *Natrium-p-nitrophenolat* in 150 ccm Äthanol und erhitzt noch 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Abdampfen und Waschen des Rückstandes mit Wasser hinterblieb eine gelbstichige, kristallisierte Substanz (Schmp. 218–220°). Ausbeute 2.7 g (88%). Zur Reinigung wird zunächst mit ca. 40° warmem Äthanol digeriert und abgesaugt. Zur Analyse kristallisierte man 2 mal aus wenig Aceton um; Schmp. 220–221°.

$C_{17}H_{11}ClN_4O_6$ (402.7) Ber. C 50.70 H 2.75 Cl 8.80 N 13.91
Gef. 50.52 2.63 8.61 13.88

IR-Spektrum: 1342, 1259, 1515, 1558, 1592, 1410, 1233 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 218 (16.0), 286 (12.7); λ_{min} = 243 $m\mu$ (5.5).

2.6-Dichlor-5-methylmercaptomethyl-pyrimidin (15). — Zu 5.0 g **2** in 50 ccm Äthanol tropft man eine Lösung, die 1.77 g *Natrium-methylmercaptid* (aus 0.58 g Natrium, 50 ccm Äthanol, 5 ccm Methylmercaptan) enthält. Nach $\frac{1}{2}$ –1 Stde. dampft man i. Vak. zum Sirup ein, fügt Wasser hinzu und äthert aus. Aus dem getrockneten Extrakt lassen sich durch Destillation i. Hochvak. 4.5 g (85%) einer leichtbeweglichen Flüssigkeit vom Sdp._{0,001} 80 bis 100° gewinnen.

$C_6H_6Cl_2N_2S$ (209.1) Ber. C 34.46 H 2.89 Cl 33.91 N 13.40 S 15.33
Gef. 34.79 2.96 34.29 13.31 15.31

IR-Spektrum: 1381, 1517, 865, 1555, 1178, 1326, 1422 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 221 (9.7), 263 (4.6); λ_{min} = 241 $m\mu$ (2.6).

2.6-Dichlor-5-isopropylthiomethyl-pyrimidin (16). — Analog zur Darstellung von **15** werden aus 5 g **2** und 2.48 g *Natrium-isopropylmercaptid* nach Destillation bei 100–110°/10⁻³ Torr 5.1 g (86%) gelbstichiges, dünnflüssiges Öl erhalten.

C₈H₁₀Cl₂N₂S (237.2) Ber. C 40.51 H 4.25 Cl 29.90 N 11.81 S 13.52
Gef. 40.31 4.62 29.66 12.14 13.36

IR-Spektrum: 1383, 1318, 1182, 867, 1346, 1326, 1227 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} (ε · 10⁻³) = 221 (10.0), 262 (4.3); λ_{min} = 241 mμ (2.5).

2.6-Bis-methylmercapto-5-methylmercaptomethyl-pyrimidin (17). — Zu 4.95 g (25 mMol) **2** in 50 ccm Äthanol wird eine Lösung von *Natrium-methylmercaptid* [aus 1.8 g (78 mMol) Natrium, 50 ccm Äthanol und 6 ccm Methylmercaptan] gegeben. Nach 30 Min. Erhitzen unter Rückfluß wird i. Vak. zum Sirup eingengt, Wasser zugegeben und ausgeäthert. Durch Destillation erhält man bei 110–130°/10⁻³ Torr ein farbloses Öl, das in der Vorlage bald erstarrt; Schmp. 37–38°. Ausbeute 5.0 g (86%). Aus Petroläther (30–40°) fast quantitativ zarte Prismen vom Schmp. 40–41°.

C₈H₁₂N₂S₃ (232.4) Ber. C 41.34 H 5.20 N 12.05 S 41.39
Gef. 41.18 4.85 12.04 40.97

IR-Spektrum: 1379, 1397, 1555, 1321, 1157, 867, 1230 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} (ε · 10⁻³) = 206 (5.0), 256 (22.0), 307 mμ (5.5); λ_{min} = 215 (3.6), 291 (4.7).

2.6-Dichlor-5-azidomethyl-pyrimidin (18). — 0.99 g *Natriumazid* in 10 ccm Wasser + 50 ccm Äthanol tropft man bei Raumtemperatur zu 3.0 g **2** in 100 ccm Äthanol. Nach 1 stdg. Rühren wird i. Vak. abgedampft, zum Rückstand Wasser (ca. 20 ccm) gegeben und ausgeäthert. Nach dem Trocknen mit MgSO₄ und Abdampfen i. Vak. erhält man einen fast farblosen, dünnflüssigen Sirup. Ausbeute 2.7 g (87%). Bei der Destillation i. Hochvak. tritt partiell Zersetzung ein.

C₅H₃Cl₂N₅ (204.0) Ber. C 29.44 H 1.48 Cl 34.76 N 34.33
Gef. 29.17 1.34 34.17 34.71

IR-Spektrum: 1382, 1403, 1558, 2142 mit Schulter bei 2110, 1519, 1325, 1582 cm⁻¹.

2-Chlor-6-azido-5-azidomethyl-pyrimidin (19). — Man tropft 1.98 g *Natriumazid* in 20 ccm Wasser + 100 ccm Äthanol zu 3 g **2** in 100 ccm Äthanol und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung erfolgt gemäß der Darstellung von **18**. Gelbstichiger, dünnflüssiger Sirup; Ausbeute 3.0 g (94%).

C₅H₃ClN₈ (210.6) Ber. C 28.51 H 1.44 Cl 16.84 N 53.21
Gef. 28.81 2.10 16.47 53.56

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1404, 2140, 1385, 1551 (mit Schulter bei 1558), 2100, 1282, 1322 cm⁻¹. — *UV-Spektrum*: λ_{max} (ε · 10⁻³) = 209 (Schulter) (10.0), 241 (16.7), 290 (6.6); λ_{min} = 279 mμ (6.4).

19 verpufft in der Flamme. Bei der Destillation findet teilweise thermische Zersetzung statt. *Stickstoffabspaltung*: 2.645 mg **19** in 5 ccm Paraffinöl wurden 45 Min. bei 200–210° erhitzt. Bei 24°/744 Torr entwickelten sich 0.604 ccm N₂; die in gleicher Weise behandelte Blindprobe lieferte 0.065 ccm N₂. Aus **19** freigewordener Stickstoff: 0.539 ccm ≙ 0.607 mg (86%).

2.6-Diazido-5-azidomethyl-pyrimidin (20). -- Zu 6 g (30.4 mMol) **2** in 100 ccm Aceton gibt man 7 g (108 mMol) *Natriumazid* und rührt ca. 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Man filtriert und erhält 5.3 g NaCl (ber. 5.33 g). Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der anfallende Sirup mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verjagen des Äthers i. Vak. verbleibt eine gelbstichige Flüssigkeit. Ausbeute 6.4 g (94%).

$C_5H_3N_{11}$ (217.2) Ber. C 27.65 H 1.39 N 70.94 Gef. C 27.58 H 1.46 N 70.51

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1407, 2150, 2111, 1557, 1391, 1287, 1325 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) = 208 (6.1), 240 (15.0), 292 (5.6); λ_{min} = 216 (6.2), 276 $m\mu$ (4.9).

Die Azidoverbindung **20** verpufft in der Flamme und zersetzt sich bei der Destillation. *Stickstoffabspaltung*: 2.408 mg **20** in 5 ccm Paraffinöl wurden 45 Min. bei 200–210° erhitzt und lieferten nach Abzug des Blindwerts 0.755 ccm $N_2 \cong 0.850$ mg (92%).

Abspaltung der Azidgruppen mit Äthylat: 20.35 mg **20** in Äthanol werden mit einem Überschuß an *Natriumäthylat* 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern destilliert man die entstandene *Stickstoffwasserstoffsäure* in 0.01 n NaOH. Aufgrund des NaOH-Verbrauchs ergibt sich eine 77.5-proz. Abspaltung an HN_3 .

2.6-Dichlor-5-jodmethyl-pyrimidin (21). -- Man fügt zu 3 g (15.2 mMol) **2** in 50 ccm Aceton 2.4 g (16 mMol) *Natriumjodid* in 50 ccm Aceton, läßt 2 Stdn. bei Raumtemperatur vor Licht geschützt stehen und erhitzt noch ca. 1 Min. auf dem Dampfbad. Danach engt man i. Vak. ein und versetzt mit Wasser. Dabei setzt sich ein Öl ab, das im Eisschrank über Nacht kristallisiert. Man verreibt die feste Masse mit Wasser und erhält nach Absaugen 4.37 g (99%) gelbstichiges **21** vom Schmp. 52–53°.

$C_5H_3Cl_2JN_2$ (288.9) Ber. C 20.79 H 1.05 Cl 24.55 J 43.93 N 9.70

Gef. 20.70 1.23 25.08 43.72 9.60

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1380, 1518, 1590, 1182, 1326, 1553, 873 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^3$) = 206 (11.7), 232 (20.2), 272 (6.2); λ_{min} = 212 (10.8), 261 $m\mu$ (6.0).

2.6-Dichlor-5-phenäthylaminomethyl-pyrimidin (22). -- Zu 5 g **2** in 100 ccm Xylol tropft man unter Rühren 6.1 g β -*Phenyläthylamin* in 100 ccm Xylol. Nach 30stdg. Rühren bei Raumtemperatur saugt man von 3.5 g (98%) ausgefallenem β -Phenyläthylamin-hydrochlorid ab, dampft i. Vak. ab und verreibt mit Petroläther. Man erhält 5.0 g (70%) farblose Prismen vom Schmp. 109–110°. Schmp. 109–110°. Schmp. 110–111° (aus wenig Acetonitril); beim weiteren Umkristallisieren konstant.

$C_{13}H_{13}Cl_2N_3$ (282.2) Ber. C 55.33 H 4.64 Cl 25.13 N 14.89

Gef. 55.21 4.68 25.06 15.07

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1578 (breite Bande mit Schulter bei 1605), 1353, 1372, 939, 1340, 1235, 703 cm^{-1} . -- *UV-Spektrum*: λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^3$) = 212 (13.0), 252 (15.2) 286 (4.6); λ_{min} = 225 (3.3), 274 $m\mu$ (4.5).

Eine Lösung von **22** in wäbr. Alkohol oder wäbr. Aceton zeigt nach 30 Sek. pH ca. 1.

2.6-Dichlor-5-morpholinomethyl-pyrimidin (23). -- Man tropft zu 5 g **2** in 100 ccm Toluol langsam 4.4 g *Morpholin* in 100 ccm Toluol, rührt die zunächst noch stark alkalisch reagierende Mischung weitere 2 Stdn. bei Raumtemperatur und saugt das Morpholinhydrochlorid

ab [2.8 g (99%)]. Man dampft ab i. Vak. (Bad $<30^{\circ}$) und extrahiert den sirupösen Rückstand 4 mal mit je 500 ccm Petroläther. Die vereinigten Extrakte ergeben nach Einengen 5.2 g (90%) gelbstichige Kristalle vom Schmp. $55-65^{\circ}$. Schmp. $94-95^{\circ}$ (aus wenig Acetonitril); nach erneutem Umkristallisieren unverändert.

$C_9H_{11}Cl_2N_3O$ (248.1) Ber. C 43.57 H 4.47 Cl 28.58 N 16.94

Gef. 43.30 4.54 28.80 17.03

IR-Spektrum (Perkin-Elmer 621, Gitter): 1590, 1520, 1266, 966, 1637, 1253, 1401 cm^{-1} .

Eine Probe wurde in Aceton gelöst und mit einigen Tropfen Wasser versetzt; sie zeigte nach wenigen Sekunden pH ca. 2.

2-Chlor-6-hydroxy-5-morphinomethyl-pyrimidin-hydrochlorid (24). — 0.2 g **23** löst man in 4 ccm Aceton. Auf Zusatz von 1 ccm *Wasser* reagiert die Mischung stark sauer. Man läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und engt i. Vak. ein. Der Sirup kristallisiert allmählich. Das Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel *Wasser*) zeigt im wesentlichen eine schnell wandernde Substanz. Bei Zusatz von etwas Aceton und wenig Methanol werden die Kristalle hart und ergeben nach Absaugen 0.15 g (67%) vom Schmp. 170° (Zers.).

$C_9H_{13}Cl_2N_3O_2$ (266.1) Ber. C 40.62 H 4.55 Cl 26.65 N 15.79

Gef. 40.50 5.01 26.01 15.54

IR-Spektrum: 1637, 1550, 1577, 1112, 1506, 1339, 1263 cm^{-1} .

[163/65]