

Reaktionen des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins

Von

W. Klötzer und M. Herberz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 8. Juli 1965)

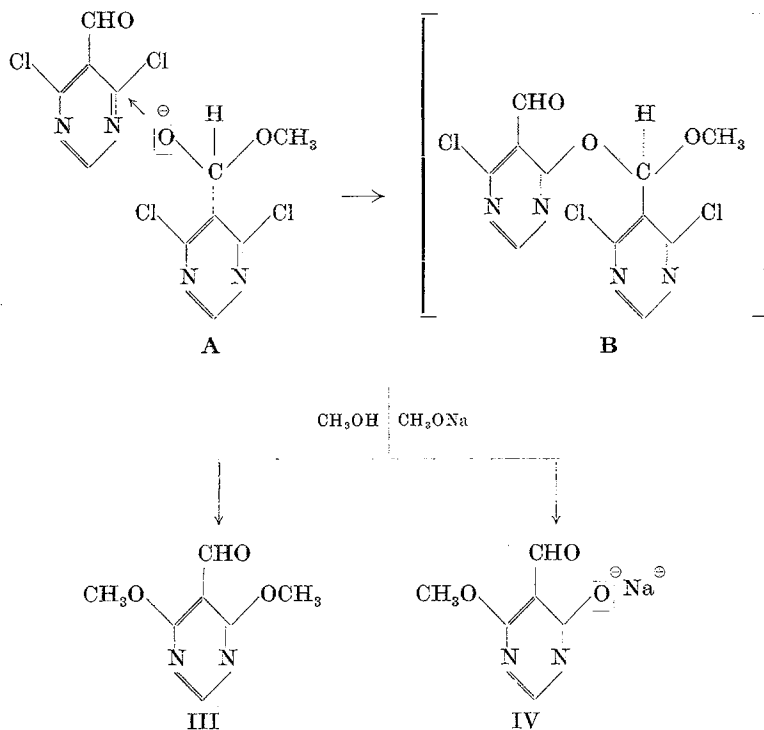
Bei der Methanolyse des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins (I) tritt neben dem 4,6-Dimethoxy-5-formylpyrimidin (III) auch das 4-Methoxy-6-hydroxy-5-formylpyrimidin (IV) als Reaktionsprodukt [im Verhältnis 1:1] auf. Das Aldoxim V des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins ist instabil und geht in das 4-Chlor-5-cyano-6-hydroxypyrimidin (VI) über. Beide Reaktionen werden mit Hilfe möglicher Zwischenprodukte erklärt. Hingegen führt Methanolyse des Dimethylacetals von I in guter Ausbeute zum 4,6-Dimethoxy-5-formylpyrimidin (III). Das 4,6-Dichlorodimethylacetal (II) wird durch aufeinanderfolgende Sulfanilamidolyse, Methanolyse und Hydrolyse in das Acetal des 4-Sulfanilamido-6-methoxy-5-formylpyrimidins (IX) verwandelt. Die gleiche Reaktionsfolge wird auch mit dem cyclischen Acetal 5-(2-Dioxolano)-4,6-dichlorpyrimidin zu XII durchgeführt.

During methanolysis of 4,6-dichloro-5-formylpyrimidine (I) 4-methoxy-6-hydroxy-5-formylpyrimidine (IV) is formed as well as 4,6-dimethoxy-5-formylpyrimidine (III) in a ratio of 1:1. The aldoxime V of 4,6-dichloro-5-formylpyrimidine is not stable and is converted into 4-chloro-5-cyano-6-hydroxypyrimidine (VI). Both reactions are interpreted by considering possible intermediates. On the other hand, methanolysis of the dimethylacetal of I affords a good yield of 4,6-dimethoxy-5-formylpyrimidine (III). The 4,6-dichlorodimethylacetal (II) is converted into the acetal of 4-sulfanilamido-6-methoxy-5-formylpyrimidine (IX) by sulfanilamidolysis followed by methanolysis and hydrolysis. The same series of reactions has also been applied to the cyclic acetal of 5-(2-dioxolano)-4,6-dichloropyrimidine to give XII.

Das in der vorhergehenden Mitt.¹ beschriebene 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin (I) gibt auch bei der unter rigorosem Wasserausschluß durch-

¹ W. Klötzer und M. Herberz, Mh. Chem. **96**, 1567 (1965).

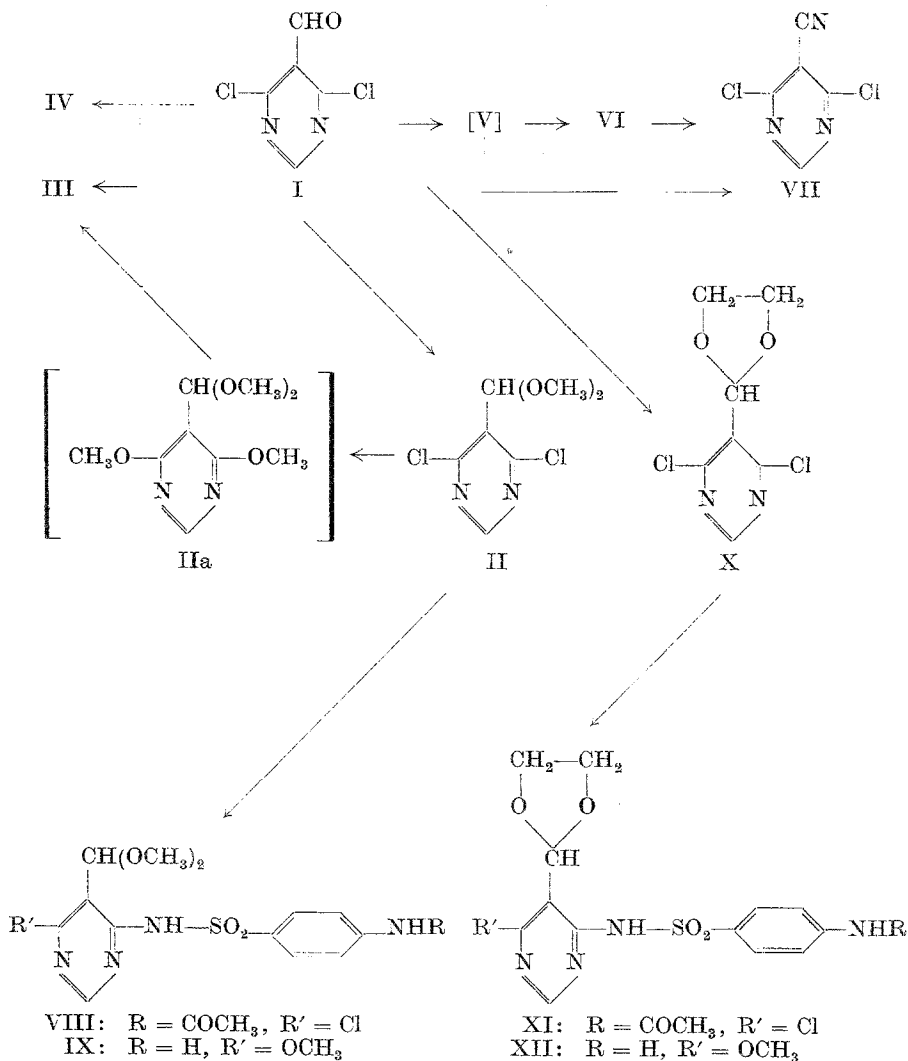
geführten Methanolyse mit Na-Methylat in Methanol neben dem gesuchten 4,6-Dimethoxy-5-formylpyrimidin (III) das 4-Methoxy-6-hydroxy-5-formylpyrimidin (IV) in einer Ausbeute von je 37% (Vers. 1). Die Annahme eines nucleophilen Methylatadduktes (A) von I und dessen Konkurrenzreaktion mit dem im System vorhandenen Methylat-ion an einem zweiten Molekül Dichloraldehyd zu einem acetalartigen Zwischenprodukt (B) und weitere Reaktion mit Methylat und Methanol könnte als Erklärung für das Auftreten von III und IV im Verhältnis 1:1 dienen:



Wird zur Methanolyse der beiden reaktiven Chloratome in 4- bzw. 6-Stellung das Dimethylacetal II (Vers. 2) eingesetzt und damit die Ausbildung eines nucleophilen Anions wie A verhindert, so erhält man über das nicht isolierte Tetramethoxyderivat IIa durch anschließende saure Aufarbeitung den Dimethoxyaldehyd III in ausgezeichneter Ausbeute (Vers. 3).

Durch Umsetzung des Dichlordimethylacetals II mit N-4-Acetylsulfanilamid-Natrium erhält man das Acetal des 4-(N-4-Acetylsulfanil-amido)-6-chlor-5-formylpyrimidins (VIII, Vers. 4), welches dann durch Methanolyse und alkalische Hydrolyse in das, auch als Typ neue, Acetal des 4-Sulfanilamido-6-methoxy-5-formylpyrimidins (IX) verwandelt wird

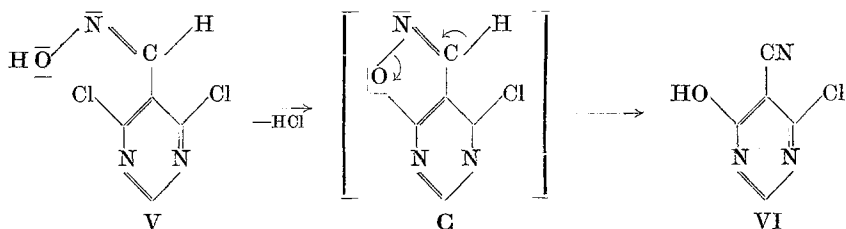
(Vers. 5). Der Einsatz des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins (I) anstelle des Acetals bei dieser Reaktion führt zur Verharzung.



Die gleiche Reaktionsfolge wird auch ausgehend vom cyclischen Acetal 4,6-Dichlor-5-(2-dioxolano)-pyrimidin (X, Vers. 6) zum 4-(N-4-Acetylsulfanilamido)-6-chlor-5-(2-dioxolano)-pyrimidin (XI, Vers. 7) und weiter zum 4-Sulfanilamido-6-methoxy-5-(2-dioxolano)-pyrimidin (XII) durchgeführt (Vers. 8).

Das 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin (I) gibt mit Hydroxylaminacetat in Eisessig bei tiefer Temperatur ein instabiles Aldoxim V, welches mit

Thionylchlorid zum 4,6-Dichlor-5-cyanpyrimidin (VII) dehydratisiert werden kann (Vers. 9). Läßt man das Aldoxim V in Eisessiglösung längere Zeit stehen, so bildet sich unter HCl-Abspaltung das 4-Chlor-5-cyan-6-hydroxypyrimidin (VI, Vers. 10), welches mit POCl_3 ebenfalls in das Dichlornitril VII verwandelt werden kann (Vers. 11).



Für die Bildung des Hydroxychloronitrils VI nehmen wir als Zwischenprodukt ein instabiles Isoxazolopyrimidin (C) an, welches sich aber, zum Unterschied von beschriebenen Fällen², ohne Alkalikatalyse zum Cyan-enol isomerisiert.

Die Analysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Herr Prof. Dr. H. Bretschneider hat uns in dankenswerter Weise durch Anregungen und Diskussionen unterstützt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 3,54 g 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin¹ (I) werden in 30 ml absol. Methanol suspendiert, unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren bei 0° mit 0,92 g Na in 50 ml absol. Methanol langsam versetzt, 30 Min. bei Raumtemp. belassen und 2½ Stdn. rückflußerhitzt. Der 1 Stde. auf 0° gekühlte Ansatz wird filtriert, der NaCl-hältige Rückstand mit Äther gewaschen. Das Filtrat wird i. Vak. verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit wenig Wasser geschüttelt. Die Ätherlösung hinterläßt 1,95 g rohes 4,6-Dimethoxy-5-formylpyrimidin (III). Aus Alkohol/Wasser erhält man 1,25 g (37% d. Th.) III vom Schmp. 142—143°. Die Verbindung ist mit III aus Vers. 3 identisch (Analyse s. dort).

Der oben genannte NaCl-hältige Filtrerrückstand wird in 100 ml warmem Wasser gelöst, rasch gekühlt und vor der Kristallisation eines schwer löslichen Na-Salzes mit H_2SO_4 eben angesäuert. Nach Einengen im Rotationsverdampfer bei ca. 40° Badtemp. auf 15 ml kristallisieren 1,15 g 4-Methoxy-6-hydroxy-5-formylpyrimidin (IV) vom Schmp. 215—220° (37% d. Th.); aus Wasser Schmp. 218—222°.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 46,76, H 3,92, OCH_3 20,13.
Gef. C 46,57, H 4,06, OCH_3 19,82.

² A. Weissberger, Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen, pg 45, Interscience Publishers (1962).

Versuch 2: Eine Lösung von 12,0 g I in 100 ml absol. Methanol wird mit 7,5 g Trimethyl-orthoformiat und einigen Tropfen 15proz. äther. HCl versetzt und 1 Stde. rückflußerhitzt. Nach der Neutralisation mit etwas NaHCO_3 wird das Lösungsmittel i. Vak. bei 40° abgezogen. Der ölige Rückstand wird fraktioniert. Man erhält 12,0 g Dimethylacetal des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins (II), Sdp._{0,05} 92—93° (80% d. Th.).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 12,56. Gef. N 12,89.

Versuch 3: Eine Lösung von 3,5 g Na in 100 ml absol. Methanol wird mit 13,5 g II versetzt, 1 Stde. rückflußerhitzt, abgekühlt und vom NaCl filtriert. Der Vakuum-eindampfstrest wird in 50proz. Alkohol in der Wärme gelöst und mit 3 ml 6*n*-HCl versetzt. Beim Erkalten kristallisieren 9,15 g 4,6-Dimethoxy-5-formylpyrimidin (III) vom Schmp. 140—142° (90% d. Th.). Aus 70proz. Alkohol Schmp. 142—143° (IR: λ_{max} 1675 cm^{-1}).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$. Ber. C 49,99, H 4,80, N 16,66, OCH_3 36,91.

Gef. C 50,18, H 4,90, N 16,78, OCH_3 37,08.

Versuch 4: Eine Suspension von 9,5 g trockenem N-4-Acetylsulfanilamid-Na in 20 ml absol. DMF wird bei 0° unter Rühren mit 4,5 g II versetzt. Nach 14stdg. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bei 40° abgezogen, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und vom ausgeschiedenen N-4-Acetylsulfanilamid filtriert. Das Filtrat gibt beim Ansäuern mit Essigsäure 5,4 g Dimethylacetal des 4-(Acetylsulfanilamido)-6-chlor-5-formylpyrimidins (VIII) vom Schmp. 185—190° (67% d. Th.). Da sich VIII beim Umkristallisieren verändert, konnte keine Analyse gemacht werden. Für die weitere Umsetzung ist VIII genügend rein.

Versuch 5: Eine Lösung von 0,7 g Na in 80 ml absol. Methanol wird mit 5,4 g VIII versetzt und im Autoklaven 4 Stdn. auf 110° (Bad) erhitzt. Der Eindampfstrest wird mit 70 ml 1*n*-NaOH 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt, abgekühlt, filtriert und die Lösung mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Man erhält so 3,9 g 4-Sulfanilamido-6-methoxy-5-formylpyrimidindimethylacetal (IX, 70% d. Th.) vom Zersp. 320° (Umwandlung bei 160—170°). Zur Analyse wird aus Methanol umgelöst.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Ber. C 47,45, H 5,12, OCH_3 26,27.

Gef. C 47,30, H 5,11, OCH_3 26,03.

Die Verbindung ist sodalöslich. Beim Ansäuern mit Mineralsäure scheidet sich nach einiger Zeit ein gelbes, vermutlich polymeres Produkt aus.

Versuch 6: Aus einer Mischung von 300 ml Benzol und 8,2 ml Äthylenglykol werden 100 ml Benzol abdestilliert und der Rest mit 8,6 g I und 150 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 3 Stdn. Rückflußkochen wird das Benzol, zuletzt im Vak., eingedampft und der Rückstand mit 60 ml H_2O und etwas NaHCO_3 versetzt. Die Filtration ergibt 8,8 g (82% d. Th.) 5-(2-Dioxolano)-4,6-dichlorpyrimidin (X). Zur Analyse wird aus 70proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 104—105°.

$\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. Cl 32,08, N 12,67. Gef. Cl 31,91, N 12,56.

Versuch 7: Die Suspension von 11,8 g N-4-Acetylsulfanilamid-Na in 15 ml absol. DMF wird mit einer Lösung von 5,5 g X in 25 ml absol. DMF bei 0° unter Rühren versetzt. Nach 14stdg. Rühren bei 20° wird bei 40—50° das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt, vom überschüss. Acetylsulfanilamid filtriert und das Filtrat mit Essigsäure an-

gesäuert (pH 5—6), wobei sich 5,7 g amorphes 4(N-4-Acetylsulfanilamido)-6-chlor-5-(2-dioxolano)pyrimidin (XI) vom Zersp. 203—206° abscheiden. Durch Umlösen aus 50proz. Alkohol erhält man XI kristallisiert (Schmp. 195—198°). Die Verbindung ist in verd. NaHCO_3 löslich.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$. Ber. Cl 8,89, N 14,05. Gef. Cl 8,88, N 14,08.

Versuch 8: Eine Lösung von 0,74 g Na in 50 ml absol. Methanol wird mit 5,7 g XI versetzt und 4 Stdn. im Autoklaven auf 110—115° (Bad) erhitzt. Der Eindampfrest wird mit 100 ml 1,5*n*-NaOH 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, abgekühlt, mit Kohle filtriert und das Filtrat mit Essigsäure auf pH 6 gebracht, wobei sich 2,8 g 4-Sulfanilamido-6-methoxy-5-(2-dioxolano)-pyrimidin (XII) abscheiden. Durch Umlösen aus verd. Aceton erhält man 2,5 g reines XII vom Schmp. 176—177° (50% d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Ber. C 47,72, H 4,58, N 15,90, O 22,70, S 9,10.
Gef. C 47,91, H 4,44, N 15,77, O 22,67, S 8,78.

Versuch 9: 3,6 g I werden in 6 ml Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 2 g Hydroxylaminacetat in 8 ml Eisessig versetzt und im Eis-Kochsalzbad scharf gekühlt. Die Filtration ergibt 3 g Oxim des 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidins (V) vom Zersp. 100° (HCl-Abspaltung und Wiedererstarren; Zersp. ca. 200°).

1,0 g des rohen Oxims V werden mit 7 ml SOCl_2 1 Stde. rückflußerhitzt. Der Eindampfrest wird mit Wasser und Essigester versetzt und der Essigester mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen; er hinterläßt 0,7 g 4,6-Dichlor-5-cyano-pyrimidin (VII, 77% d. Th.). Aus Essigester Schmp. 143—144°. Zur Analyse wird bei 10 Torr und 135° sublimiert. Schmp. 145°, IR λ_{max} 2270 cm^{-1} .

$\text{C}_5\text{HCl}_2\text{N}_3$. Ber. C 34,51, H 0,58, N 24,15, Cl 40,76.
Gef. C 34,68, H 0,70, N 24,28, Cl 40,63.

Versuch 10: Rohes Oxim V (aus 1,8 g I) wird erst nach 24stdg. Stehen bei 20° vom HCl-hältigen Eisessig filtriert, dann mit Äther gewaschen. Man erhält so 1,2 g 4-Chlor-5-cyano-6-hydroxypyrimidin (VI, Zersp. 208—213°). Aus Wasser Zersp. 210—215°. (IR λ_{max} 2270 cm^{-1}). VI ist in verd. Na_2CO_3 -Lösung gut löslich.

$\text{C}_5\text{H}_2\text{ClN}_3\text{O}$. Ber. C 38,61, H 1,29, N 27,02, Cl 22,79.
Gef. C 38,61, H 1,44, N 26,90, Cl 22,61.

Versuch 11: 3,0 g VI werden in 10 ml POCl_3 9 Stdn. rückflußgekocht und filtriert. Nach Abziehen des POCl_3 wird mit Eiswasser und Äther versetzt, die Ätherlösung mit verd. NaHCO_3 und dann mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherphase hinterläßt 2,6 g VII vom Schmp. 140—143°. Die Verbindung ist identisch mit VII aus Vers. 9.