

Versuche zur Herstellung neuer, durch eine quartäre Ammoniumgruppe substituierter Heterocyklen¹

Von
W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingelangt am 16. November 1955)

Durch Umsatz von chloresubstituierten Pyrimidinen mit Trimethylamin in Benzol bei 20° werden entsprechende neue, durch Trimethylammoniumgruppen substituierte Pyrimidin-derivate erhalten. Quarternärisierungsversuche mit verschiedenen Alkylierungsmitteln an einem Dimethylaminopyrimidin führten hingegen zu Quartärsalzen anderer Konstitution.

Für das Problem der einstufigen, partiellen Substitution des 4-Aminobenzolsulfonamids durch Heteroarylreste, z. B. Pyrimidyl (vgl. die folgende Mitteilung^{1a}), wurden durch eine quartäre Ammoniumgruppe substituierte Heterocyklen benötigt.

Derartige Verbindungen der Pyrimidinreihe wurden durch Umsatz der leicht zugänglichen Chlorderivate 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin² (Vers. 1), 4-Chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin³ (Vers. 2) und 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin⁴ (Vers. 3) mit überschüssigem Trimethylamin in Benzol bei 20° erhalten. Die neuen Pyrimidinderivate (I, II, III) stellen farblose, gut kristallisierende, in Wasser und Alkohol leicht lösliche und in apolaren Lösungsmitteln unlösliche Verbindungen vor.

¹ Diese Arbeit wurde durch die Österr. Stickstoffwerke, Linz, in verschiedener Hinsicht gefördert, wofür an dieser Stelle bestens gedankt sei. Teilstücke der Arbeit sind Gegenstand von Patentanmeldungen. Ein auszugsweises Referat wurde auf dem 14. Internat. Kongreß für reine und angewandte Chemie in Zürich, Juli 1955, gegeben.

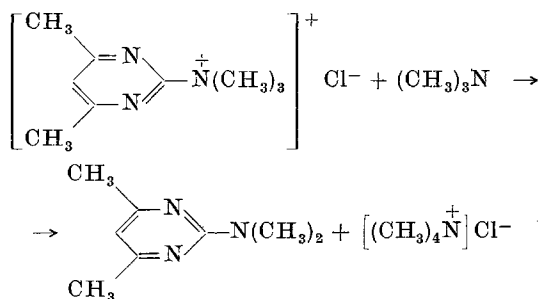
^{1a} III. Mitteilung. N₁-Heteroarylierungen mit quartärsubstituierten Pyrimidinen. Mh. Chem. 87, 136 (1956).

² St. Angerstein, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 3956 (1901).

³ J. Schmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 35, 1576 (1902).

⁴ H. J. Fisher und T. B. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 54, 727 (1932).

Der Versuch, das Trimethylamin in dieser Reaktion durch Pyridin zu ersetzen, ergab keine salzartigen Produkte. Ein Versuch, die relativ lange Reaktionszeit durch Erhitzen herabzusetzen, ergab als Reaktionsprodukt im Falle des 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidins neben Tetramethylammoniumchlorid das neue 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) (Vers. 4). Es wird also bei erhöhter Temperatur das im Überschuß vorhandene Trimethylamin durch das wohl zuerst entstandene heterocyclische Quartärsalz methyliert.



Diese Verbindung (V) wurde außerdem noch auf zwei voneinander unabhängigen Wegen synthetisiert, und zwar durch Umsatz von Acetylaceton mit α,α -Dimethylguanidin bzw. durch Umsatz von 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin mit Dimethylamin (Vers. 5).

Versuche, die quartär substituierten Pyrimidine auf einem anderen Weg herzustellen, schlugen fehl. So zeigte sich, daß das neue 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) beim Umsatz mit verschiedenen Methylierungsmitteln (Vers. 6) wohl als quartäre Salze aufzufassende Verbindungen ergab, welche aber nicht zur in der folgenden Mitteilung^{1a} beschriebenen Heteroarylierungsreaktion geeignet waren. Vermutlich wurde ein kerngebundenes Stickstoffatom von der Alkylierung erfaßt.

In gleicher Weise führte die Methylierung des neu dargestellten 2-Dimethylamino-5-äthyl-thiodiazols (VI) (Vers. 7) zu nicht zur Heteroarylierung befähigten Quartärsalzen (Vers. 7).

Abschließend sei noch erwähnt, daß zwei andere heterocyclische Chlorverbindungen, das 2-Chlorthiazol⁵ und das 3-Chlor-6-methylpyridazin⁶, beim Umsatz mit Trimethylamin in Benzol auch bei erhöhter Temperatur nicht die gewünschten, quartär substituierten Heterocyclen ergaben.

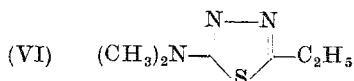
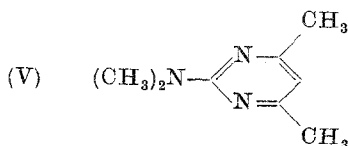
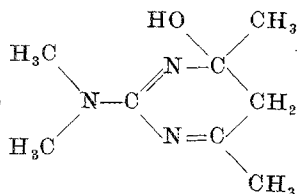
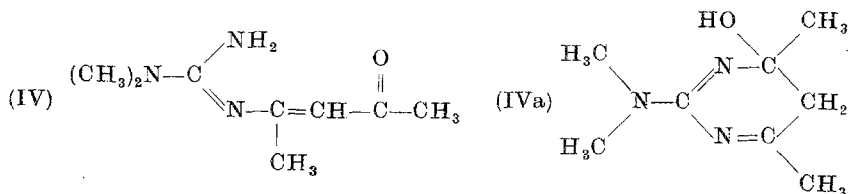
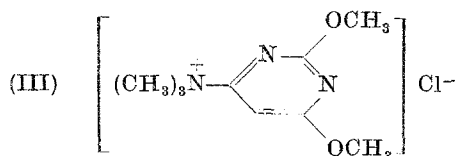
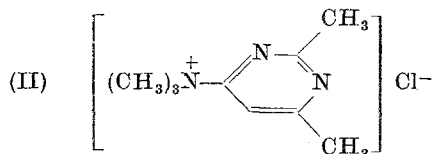
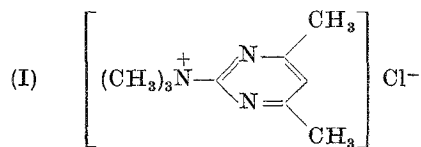
Experimenteller Teil

Versuch 1 (I): 5,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin² wurden in 30 cem Benzol, welches zirka 5 g Trimethylamin enthält, gelöst und bei Zimmer-

⁵ P. Schatzmann, Ann. Chem. **261**, 10 (1891).

⁶ O. Poppenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3265 (1901).

Formelübersicht



temp. im verschlossenen Kolben aufbewahrt. Nach 7 Tagen hatten sich 6,3 g farbloses Salz (80% d. Th.) abgeschieden. Das 2-Trimethyl-ammonium-4,6-dimethyl-pyrimidinchlorid (I) schmolz unter Zers. bei zirka 180°. Die Ausbeute wurde nach zirka 14tägigem Aufbewahren der benzolischen Mutterlaugen nahezu quantitativ. Zur Analyse wurde das Salz aus Alkohol/Äther umgefällt.

$C_9H_{16}N_4Cl$ (201,7). Ber. Cl 17,58. Gef. Cl 17,71.

Versuch 2 (II): In gleicher Weise erhielt man aus 2,84 g 4-Chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin³ nach 10 Tagen in 80%iger Ausbeute (3,2 g) das bei

⁷ Alle Schmelzpunkte wurden am Mikroschmelzpunktsapparat nach Kofler bestimmt und sind korrigiert.

zirka 180° unter Zers. schmelzende 4-Trimethylammonium-2,6-dimethyl-pyrimidinchlorid (II). Das Salz zeigte nach Umfällen aus Alkohol/Äther richtige Analysenwerte.

$C_9H_{16}N_3Cl$ (201,7). Ber. Cl 17,58. Gef. Cl 17,52.

Versuch 3 (III): 5,2 g 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin⁴ ergaben bei derselben Behandlung nach 10 Tagen 5,2 g (75% d. Th.) 4-Trimethylammonium-2,6-dimethoxy-pyrimidinchlorid (III). Zur Analyse wurde aus Alkohol/Äther umgefällt. Zersp. zirka 200°.

$C_9H_{16}O_2N_3Cl$ (233,7). Ber. Cl 15,18. Gef. Cl 15,38.

Versuch 4 (IV): 1 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin wurde mit 15 ccm Benzol, welches 1,5 g Trimethylamin gelöst enthielt, 2 Stdn. in einer Druckflasche auf 100° erhitzt. Dabei trat Kristallisation ein. Das nach der angegebenen Reaktionszeit isolierte Produkt (0,75 g) wurde in wäbr. Lösung mit Silberoxyd geschüttelt. Das entstandene Silberchlorid wurde abfiltriert, die halogenfreie Mutterlauge im Vak. zur Sirupkonsistenz eingengt und mit einer alkohol. Lösung von Pikrinsäure versetzt. Dabei kristallisierte das Tetramethylammoniumpikrat, Schmp. 320° (identifiziert mit einem Produkt anderer Herkunft).

Die benzolische Mutterlauge hinterließ beim Abdampfen das in Vers. 5 beschriebene ölige 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) (0,65 g, 62% d. Th.), welches ebenfalls in Form seines Pikrats (Zersp. 160 bis 163°) identifiziert wurde.

Versuch 5 (IV und V): 10,5 g α, α -Dimethylguanidinbase⁸ (Schmp. 144° aus dem Sulfat mit der berechneten Menge Natriummethylat in absol. Methanol hergestellt), wurden in 20 ccm Methanol gelöst und unter Kühlung mit 13 g Acetylaceton versetzt. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wurde mit 100 ccm Äther versetzt und längere Zeit gekühlt. Man erhielt so 18 g (90% d. Th.) einer bei 143° schmelzenden Verbindung.

$C_8H_{15}ON_3$ (169,22). Ber. C 51,31, H 9,15, N 22,44.

Gef. C 51,20, H 9,13, N 22,11.

Nach der Analyse handelt es sich bei dem Produkt entweder um das noch nicht ringgeschlossene α, α -Dimethyl-guanidyl-penten-2-on-4 (IV) oder um das bereits cyclisierte Isomere (IVa).

14,5 g dieser Verbindung wurden mit 1 g wasserfreiem Natriumacetat vermischt und 1 Std. auf 160° (Badtemp.) unter Rückfluß erhitzt. Der ölige Rückstand wird mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers erhält man durch Fraktionieren bei Normaldruck 8 g eines farblosen Öles vom Sdp. 199 bis 200°.

$C_8H_{13}N_3$ (151,2). Ber. C 63,54, H 8,66, N 27,86.

Gef. C 63,41, H 8,71, N 28,08.

Das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin (V) gibt in alkohol. Lösung ein bei 160 bis 163° schmelzendes Pikrat.

0,5 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin wurden mit überschüssigem Dimethylamin in Alkohol (15%ige Lösung) 30 Min. rückflußerhitzt. Nach dieser Zeit wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand mit 5 ccm 2 n NaOH versetzt. Dann wurde 2mal mit Äther aus-

⁸ E. A. Werner und J. Bell, J. Chem. Soc. London **121**, 1790 (1922). — R. Phillips und H. T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. **45**, 1755 (1923).

geschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterließ 0,48 g der obengenannten Base (V) (identifiziert als Pikrat).

Versuch 6: a) 1,5 g 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin in 5 ccm Benzol gelöst, mit 1,4 g Methyljodid versetzt, wurden 10 Tage bei 20° aufbewahrt. Nach dieser Zeit konnten noch keine salzartigen Reaktionsprodukte nachgewiesen werden.

b) 3 g derselben Base wurden mit überschüssigem Methylbromid, gelöst in 20 ccm Methanol, versetzt und in einer Druckflasche 4 Stdn. auf 60° erwärmt. Durch Fällung der eingengten Lösung mit Äther erhielt man 2 g einer nach ihren Löslichkeitseigenschaften salzartigen Verbindung von uncharakteristischem Zersetzungspunkt. In ähnlicher Weise wurde das 2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidin auch mit Dimethylsulfat und Tohuolsulfosäuremethylester in Methanol umgesetzt. Alle diese Methylierungsversuche ergaben vermutlich wohl Quartärsalze, aber ihr Umsatz mit Sulfanilamidnatrium, in der in der folgenden Mitteilung^{1a} angegebenen Weise, ergab nur sehr schlechte oder keine Ausbeuten am gewünschten 2-Sulfanilamido-4,6-dimethyl-pyrimidin. Es kann daraus auf die Nichtidentität bzw. strukturelle Verschiedenheit mit der im Vers. 1 erhaltenen Verbindung geschlossen werden.

Versuch 7 (VI): 11,9 g (0,1 Mol) α,α -Dimethylthiosemicarbazid⁹ wurden in 30 ccm Chloroform suspendiert und mit 20 g (0,22 Mol) Propionylchlorid in 20 ccm Chloroform tropfenweise unter Kühlung versetzt. Dabei entstand unter exothermer Reaktion eine dichte Kristallisation. Der Ansatz wurde 2 Stdn. rückflußerhitzt, wobei alles in Lösung ging. Das Chloroform wurde abdestilliert, der Rückstand 2mal mit wenig Äther dekantiert und in Eiswasser gelöst. Sodann wurde mit eiskalter konz. Natronlauge alkalisiert und mehrmals ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 11,5 g eines gelben Öles, welches im Vak. destilliert wurde. Man erhält so 11 g farbloses, 2-Dimethylamino-5-äthyl-thiodiazol (VI) (70% d. Th.) vom Sdp.₁₂ 143°.

$C_8H_{11}N_3S$ (157,23). Ber. C 45,83, H 7,05, N 26,94.

Gef. C 45,71, H 7,35, N 27,19.

Quarternärisierungsversuche mit dieser Base in der in Vers. 6 b angegebenen Weise führten wohl zu Quartärsalzen, aber diese nicht näher charakterisierten Verbindungen dürften ihrem reaktiven Verhalten nach ebenfalls nicht an der exoständigen Dimethylaminogruppe, sondern an einem Kernstickstoffatom quarternärisiert sein.

⁹ K. H. Jensen, J. prakt. Chem. **159**, 191 (1941).