

33. Eiji Ochiai und Hiroshi Yamanaka: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CIX.¹⁾ Über die Aminoxyde der Pyrimidin-Reihe. (1).

(Pharm. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo*)

Als einer der ersten Vertreter der Aminoxyde der Pyrimidin-Reihe wurde das 4-Methylpyrimidin-N-oxyd von Ochiai, Ishikawa und Sai²⁾ durch Einwirkung von Phthalimopersäure auf das 4-Methylpyrimidin in ätherischem Medium hergestellt. Die Ausbeute betrug dabei nur 8.5% der Theorie. Es wurde nun gezeigt, dass dasselbe Aminoxyd in ca. 44%iger Ausbeute erhalten werden kann, wenn man 4-Methylpyrimidin in einer Lösung von Eisessig mit 30%igem Wasserstoffperoxyd mehrere Stunden lang auf 60~70° erhitzt. Ganz analogerweise haben wir noch einige Methyl- und Methoxyl-Derivate des Pyrimidin-N-oxydes weiter hergestellt, die in der Tabelle gezeigt werden. 2-*p*-Methoxyphenyl-4,6-dimethylpyrimidin und 4-Oxy-6-methylpyrimidin widerstehen dieser Oxydation, und das 2-Acetamino-4-methylpyrimidin gibt dabei nur 2-Amino-4-methylpyrimidin mit ca. 32%iger Ausbeute als fassbares Produkt. Ferner ist dabei noch zu bemerken, dass die Aminoxyde der Pyrimidin-Reihe im Vergleich mit denselben der Pyridin-Reihe weniger beständig zu sein scheinen. Abgesehen von der geringen Ausbeute der ersteren sind sie bei dieser Reaktion, nicht auffassbar, wenn man auch die Reaktionstemperatur auf 100° erhöht oder sogar die Reaktionslösung unter Zusatz von verd. Salzsäure im Vakuum einengt.

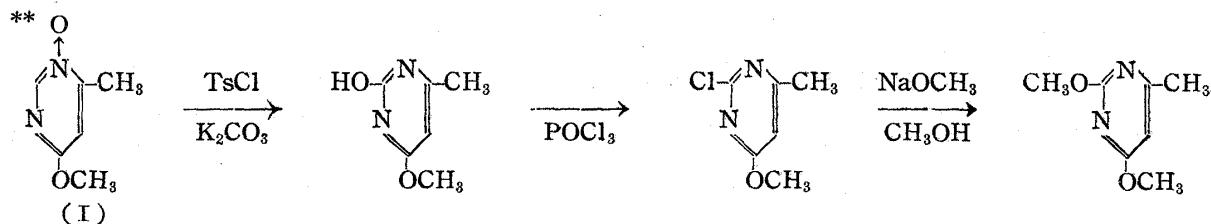
TABELLE I.

Pyrimidin-N-oxyde

Pyrimidine	Ausbeute %	Base Schmp.	Pikrat Schmp.
4-Methyl-	43	74~78°	133~135°
6-Methyl-4-methoxy-	66	135~136,5°	129~131°
2,6-Dimethyl-	43,5	nicht messbar	110~112°
2-Methoxy-4-methyl-	30	140~143°	nicht krist
2,4-Dimethoxy-6-methyl-	42	nicht messbar	149~150°

Diese Aminoxyde sind im Vakuum destillierbar, beständig gegen die Reduktion mit Schwefelkohlsäure bei Zimmertemperatur und werden beim Behandeln mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das entsprechende Pyrimidin reduziert, wie bei den Aminoxyden der Pyridin-Reihe der Fall ist.

Es wurde ferner gezeigt, dass die Aminoxyde der Pyrimidin-Reihe gegen die Reissert'sche Reaktion analogerweise wie das Chinolin-N-oxyd sich verhalten. 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd gibt nämlich bei der Einwirkung von Tosylchlorid und darauffolgender Behandlung mit 10%iger Pottasche-Lösung das 2-Oxy-6-methyl-4-methoxypyrimidin, dessen Konstitution schon durch die Überführung in das 2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidin bestätigt wurde.



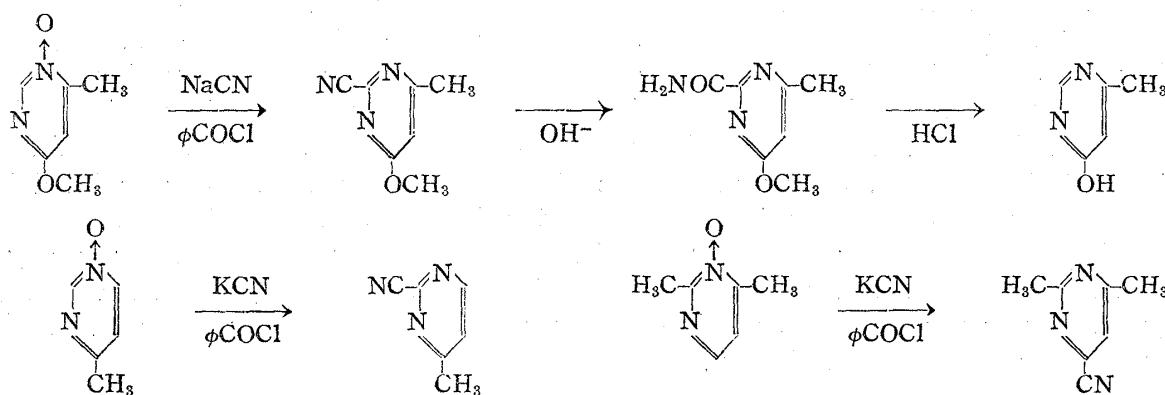
* Hongo, Tokyo (落合英二, 山中 宏).

1) CVIII. Mitteilung: Dieses Bulletin, 3, 173 (1955).

2) E. Ochiai, M. Ishikawa, Z. Sai: J. Pharm. Soc. Japan, 65, 14 (1945).

** Die Stellung der Oxyd-Gruppe wurde beliebig als (I) angenommen.

Beim Behandeln von 4-Methoxy-6-methylpyrimidin-N-oxyd mit Benzoylchlorid bei Gegenwart von Natriumcyanid wurden Nadeln vom Schmp. 97~99° erhalten, deren Analysenzahlen mit dem 2-Cyano-4-methoxy-6-methylpyrimidin übereinstimmen. Sie gehen beim Verseifen mit alkalischer Lösung von verd. Wasserstoffperoxyd in das entsprechende Säureamid vom Schmp. 170~171° über. Es wurde noch weiter bestätigt, dass die beiden Verbindungen je beim Erhitzen mit konz. Salzsäure unter Rückfluss in 4-Oxy-6-methylpyrimidin übergehen. Hieraus ist es klar zu ersehen, dass die Nitril-Gruppe auf der C₂-Stellung eingetreten ist. Bei analoger Reaktion mit 4-Methyl- bzw. 2,6-Dimethylpyrimidin-N-oxyd entstand hauptsächlich ein harziges Produkt, aus welchem bei der chromatographischen Reinigung eine kleine Menge Nadeln vom Schmp. 49.5~50° bzw. Schmp. 57° isoliert und je mit dem 2-Cyano-4-methyl- bzw. 4-Cyano-2,6-dimethylpyrimidin¹⁾ identifiziert wurden.



Experimental

Darstellung von Aminoxyden—1) 4-Methylpyrimidin-N-oxyd: 3 g 4-Methylpyrimidin wurden in 20 ccm AcOH gelöst, 6 ccm 30%iges H₂O₂ zugesetzt und auf 60~70° 8~9 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand einigemals unter Zusatz von ein wenig Wasser im Vakuum verdampft und schliesslich nach dem Alkalisieren mit KOH erschöpfend mit CHCl₃ ausgezogen. Die CHCl₃-Lösung wurde nach dem Trocknen mittels Pottasche vom Lösungsmittel abdestilliert und der ölige Rückstand (2.0 g) im Vakuum destilliert. Sdp₁ 90~100° (Badetemp.). Es erstarnte sich zu einer leicht zerfliesslichen kristallinischen Masse vom Schmp. 74~78°. Die Ausbeute: 1.5 g. C₅H₆ON₂—Ber.: C, 54.5; H, 5.5. Gef.: C, 54.88; H, 5.33. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 133~135°. C₆H₈ON₂·C₆H₃O₇N₃—Ber.: C, 38.9; H, 2.7; N, 20.6. Gef.: C, 38.99; H, 2.74; N, 19.21.

2) 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd: 5.0 g 6-Methyl-4-methoxypyrimidin wurden in 30 ccm AcOH gelöst, 13 ccm 30%iges H₂O₂ zugesetzt und 8 Stunden lang auf 60~70° erhitzt. Nach analoger Aufarbeitung wie bei (1) wurden 3.7 g rohe Kristalle vom Schmp. 133~135° erhalten, die beim Umkristallisieren aus Benzol Prismen vom Schmp. 133.5~136.5° bildeten. C₆H₈ON₂—Ber.: C, 51.4; H, 5.7; N, 20.0. Gef.: C, 51.78; H, 6.18; N, 19.34.

3) 2,6-Dimethylpyrimidin-N-oxyd: Zu einer Lösung von 5 g 2,6-Dimethylpyrimidin in 30 ccm AcOH wurden 10 ccm 30%iges H₂O₂ zugesetzt, nach 5 stündigem Erwärmen auf 60° noch 2 ccm H₂O₂ hinzugefügt und noch 8 Stunden weiter auf 65~70° erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung wie bei (1) wurden 2.5 g ölige Masse erhalten, welche im Vakuum von 1 mm Druck und bei Badetemperatur 90~100° überging. Das Destillat bildete eine zerfliessliche Kristallmasse, deren Schmelzpunkt sich nicht bestimmen liess. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 110~112°. C₆H₈ON₂·C₆H₃O₇N₃—Ber.: C, 40.8; H, 3.1; N, 19.8. Gef.: C, 40.74; H, 3.03; N, 19.96.

4) 2-Methoxy-4-methylpyrimidin-N-oxyd: 4 g 2-Methoxy-4-methylpyrimidin wurden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 10 ccm 30%igen H₂O₂ analogerweise oxydiert. Nadeln aus Benzol, Schmp. 140~143°. C₆H₈O₂N₂—Ber.: C, 51.4; H, 5.7; N, 20.0. Gef.: C, 51.91; H, 6.46; N, 20.39.

5) 2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidin-N-oxyd: 5 g 2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidin wurden in 40 ccm AcOH gelöst und mit 30 ccm 30%igem H₂O₂ analogerweise wie bei (1) oxydiert. Zerfliessliche Kristallmasse, Sdp_{0.003} 120~130° (Badetemp.). Die Ausbeute: 2.3 g. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 149~150°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat des Ausgangsmaterials (Schmp. 151~152°) schmolz bei 130~140°. C₇H₁₀O₃N₂·C₆H₃O₇N₃—Ber.: C, 39.1; H, 3.3; N, 17.6. Gef.: C, 38.83; H, 3.15; N, 18.94.

Reduktionsversuche der Aminoxyde—1) Auf eine Lösung von 0.7 g 4-Methylpyrimidin-N-oxyd in 10 ccm CHCl₃ wurden 1.5 g PCl₃ unter Eiskühlung eingetropft und nach 1 stündigem Stehenlassen

bei Zimmertemperatur 1 Stunde lang unter Rückfluss im Sieden gehalten. Die Reaktionsmischung wurde mit wenigem Eis zersetzt, die wässrige Schicht mit Pottasche gesättigt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels 0.5 g ölige Base. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 131~134°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat des 4-Methylpyrimidins zeigte keine Depression.

2) 1 g 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd wurde in 10 ccm CHCl_3 gelöst und mit 2 ccm PCl_3 analogerweise wie bei (1) behandelt. 0.4 g ölige Base. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 117°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat des 6-Methyl-4-methoxypyrimidins zeigte keine Depression.

3) 0.3 g 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd wurden in 2 ccm Wasser gelöst, mit SO_2 bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang und nach dem Stehenlassen über Nacht nochmals 3 Stunden lang eingeleitet und dann noch weitere 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Reaktionslösung wurde mit Pottasche stark alkalisch gemacht, zuerst mit Äther und dann mit CHCl_3 ausgezogen. Aus der Äther-Lösung wurde nur eine Spur ölige Substanz erhalten. Aus der CHCl_3 -Lösung ergab sich 230 mg Ausgangsmaterial (Pikrat: Schmp. 127~129°) regeneriert.

Einwirkung von Tosylchlorid auf 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd—0.5 g N-Oxyd wurden in 3 ccm CHCl_3 gelöst und mit 0.5 g TsCl portionsweise versetzt, wobei sich die Lösung unter Erwärmung schwach orange färbte. Die Lösung wurde 10 Minuten lang unter Rückfluss gekocht und nach dem Erkalten mit 10%iger Pottasche-Lösung unter Umschütteln vorsichtig versetzt bis die CO_2 Entwicklung aufhörte. Die Reaktionsmischung wurde noch 15 Minuten auf dem Wasserbade erwärmt, die wässrige Schicht mit Pottasche gesättigt und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug bildete 0.5 g ölige Substanz, die beim Anreiben mit einem Glasstab kristallinisch sich erstarrte. Beim Umlösen aus Benzol wurden 0.2 g Nadeln vom Schmp. 209~211° erhalten. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ —Ber.: C, 51.4; H, 5.7; N, 20.0. Gef.: C, 51.48; H, 5.41; N, 19.84. 50 mg dieser Probe wurden mit 1 ccm POCl_3 unter Rückfluss mit direkter Flamme erhitzt. Nach 1 Stunde wurde die Lösung mit Eis zersetzt, Soda-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der kristallinische Äther-Extrakt (40 mg) wurde mit einer Lösung von 30 mg Na in 10 ccm MeOH versetzt und unter Rückfluss gekocht. Nach 1 Stunde wurde das MeOH abdestilliert, der Rückstand mit 3 ccm Wasser behandelt und ausgeäthert. Die ätherische Lösung gab beim Abdestillieren des Lösungsmittels 30 mg Nadeln vom Schmp. 63~65°. Pikrat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 151~152°.

Die freie Base sowie ihr Pikrat zeigte keine Depression bei einer Mischprobe je mit dem entsprechende Präparat des 2,4-Dimethoxy-6-methylpyrimidins.

Reissert'sche Reaktion der Aminoxyde—1) 1.5 g 6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd und 0.9 g NaCN wurden in 20 ccm Wasser gelöst. Hierauf wurden 2.5 g BzCl unter Umschütteln portionsweise eingetropft. Hierbei schied sich unter Wärme-Entwicklung ein orangegelber Niederschlag aus, welcher sich kugelig zusammenballte und beim Stehenlassen über Nacht fest wurde. Der letztere wurde abgesaugt, in Äther gelöst, die ätherische Lösung zuerst mit 10%iger NaOH wiederholt und schliesslich mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Pottasche mittels Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Nadeln aus Petrolbenzin, Schmp. 97~99°. Die Ausbeute 1.45 g (90% der Theorie). $\text{C}_7\text{H}_7\text{ON}_3$ —Ber.: C, 56.4; H, 4.7; N, 28.2. Gef.: C, 55.90; H, 4.24; N, 28.36.

0.3 g der Probe wurden auf 0.6 g 10%ige Na_2CO_3 -Lösung suspendiert, mit Aceton homogen gemacht und darauf 6 ccm 30%iges H_2O_2 unter Kühlung portionsweise eingetropft. Nach 3 tägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung unter verminderter Druck eingeengt und mit CHCl_3 ausgezogen. Der CHCl_3 -Auszug gab 0.25 g Kristalle vom Schmp. 168~171°. Die letzteren wurden in Aceton gelöst und mittels Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Nadeln vom Schmp. 170~171°. $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$ —Ber.: C, 50.3; H, 5.4; N, 25.2. Gef.: C, 50.20; H, 5.59; N, 25.21.

0.3 g Cyanid wurden in 10 g konz. HCl gelöst und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum verdampft, Soda-alkalisch gemacht, nochmals im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Benzol ausgezogen. Der Benzol-Auszug gab 80 mg schuppenförmige Kristalle vom Schmp. 148~150°, welche durch eine Mischprobe mit 6-Methyl-4-oxyprymidin identifiziert wurden.

50 mg Säureamid vom Schmp. 170~171° gaben bei analoger Behandlung mit konz. HCl 15 mg 6-Methyl-4-oxyprymidin.

2) 1 g 2,4-Dimethylpyrimidin-N-oxyd und 0.6 g KCN wurden in 10 ccm Wasser gelöst und mit 2.3 g BzCl analogerweise wie bei (1) behandelt. 0.5 g rotbraunes Reaktionsprodukt wurden in Benzol gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. Von dem weniger adsorbierbaren Teil wurden 15 mg Nadeln vom Schmp. 55~57° erhalten. Eine Mischprobe mit 4-Cyano-2,6-dimethylpyrimidin zeigte keine Depression.

3) 1 g 4-Methylpyrimidin-N-oxyd und 0.65 g KCN wurden in 10 ccm Wasser gelöst, mit 2.5 g BzCl zugesetzt und analogerweise wie bei (2) aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wurde in Benzol gelöst und durch eine Alumina-Säule chromatographisch gereinigt. 20 mg Nadeln vom Schmp. 49~51°. Eine Mischprobe mit 2-Cyano-4-methylpyrimidin zeigte keine Depression.

Zusammenfassung

Einige Methyl- und Methoxyl-Derivate des Pyrimidin-N-oxydes wurden neu hergestellt. Sie sind im Vakuum destillierbar, beständig gegen die Reduktion mit Schwefelsäure bei Zimmertemperatur und werden beim Behandeln mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das entsprechende Pyrimidin reduziert.

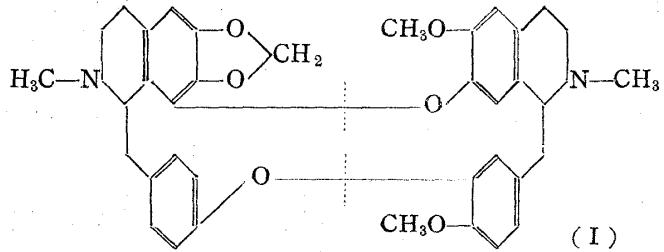
6-Methyl-4-methoxypyrimidin-N-oxyd gibt bei der Einwirkung von Tosylchlorid und darauffolgender Behandlung mit verd. Pottasche-Lösung 2-Oxy-6-methyl-4-methoxypyrimidin. 4-Methyl- bzw. 4-Methoxy-6-methylpyrimidin-N-oxyd geht beim Behandeln mit Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkalicyanid-Lösung in das entsprechende 2-Cyanopyrimidin über. 2,6-Dimethylpyrimidin-N-oxyd gibt bei analoger Reaktion 4-Cyano-2,6-dimethylpyrimidin.

(Eingegangen am 16. Februar 1955)

34. Yoshio Sasaki, Hirotaka Ohnishi, and Nobukatsu Satoh : Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CXXV.¹⁾ Cleavage of Cepharanthine by Metallic Sodium in Liquid Ammonia. (4).^{2)*}

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

In a previous investigation on the fission of cepharanthine (I) with sodium in liquid ammonia, Tomita and Sasaki obtained two phenolic bases; one of them (A-base) was found by analysis to possess an empirical formula $C_{17}H_{19}O_2N$, m.p. $205\sim 207^\circ$ (decomp.), and to furnish by methylation with diazomethane the O,O-dimethyl ether, $C_{19}H_{23}O_2N$, m.p. $116\sim 117^\circ$. On the basis of an information provided by Clayson,³⁾ who obtained (V) from hydrocotarnine (IV) by an analogous mode of reaction, as well as the hitherto obtained experimental evidences⁴⁾ with regard to the direction of cleavage of the ether linkages of the biscoclaurine bases, they⁵⁾ suggested A-base to be *d*-1-(4'-hydroxybenzyl)-6-hydroxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (II). On the other hand, another phenolic bisected base (B-base) was isolated as the picrate, which they proved to be identical with *l*-1-(4'-methoxybenzyl)-6-methoxy-7-hydroxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) picrate.²⁾ In this series, attempts to confirm the structure of A-base have been made, the details of which follow.



* This work is a part of series entitled "Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants" by M. Tomita.

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (佐々木喜男, 大西啓隆, 佐藤信勝).

1) Part CXXIV : M. Tomita, T. Kikuchi : This Bulletin, 3, 100 (1955).

2) Part (3) : M. Tomita, Y. Sasaki : This Bulletin, 2, 375(1954).

3) D. B. Clayson : J. Chem. Soc., 1949, 2016.

4) M. Tomita : Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 9, 175(1952).

5) Part (2) : M. Tomita, Y. Sasaki : This Bulletin, 2, 89(1954).