

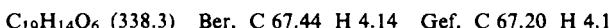
sche Verschiebung aus Ic gewonnenen Produkt ohne Depression, ebenso war ihr Decarboxylierungsprodukt mit synthetisch erhaltenem Cumaron IIIc identisch.

Friessche Verschiebung von 6-Benzoyloxy-3-methyl-cumarilsäure (Id)

6-Benzoyloxy-3-methyl-cumarilsäure (Id) gewann man durch Benzoylierung von *6-Hydroxy-3-methyl-cumarilsäure* nach SCHOTTEN-BAUMANN. Aus Eisessig Schmp. 230° (Zers.).

6-Hydroxy-7-benzoyl-3-methyl-cumarilsäure (IIId): Aus Id durch Friessche Verschiebung wie oben bereitet, kristallisierte IIId aus Eisessig in faserigen gelben Nadeln vom Schmp. 240° (Zers.). Lit.⁵⁾: Schmp. 240°. Der Misch-Schmp. mit einer authent. Probe war ohne Depression.

Das *O-Acetyl derivat* kristallisierte aus verd. Äthanol mit Schmp. 239°.



Das *O-Benzoylderivat* bildete aus Äthanol farblose Platten vom Schmp. 160°.



Semicarbazone: Aus Äthanol Büschel gelber Nadeln vom Schmp. 235°.

6-Hydroxy-7-benzoyl-3-methyl-cumaron (IIId)

a) Durch Decarboxylierung von *6-Hydroxy-7-benzoyl-3-methyl-cumarilsäure (IIId)*: Das oben beschriebene Umlagerungsprodukt IIId decarboxylierte man zu IIId: aus Petroläther gelbe Nadeln vom Schmp. 116°.

b) Aus *3-Chlor-7-hydroxy-8-benzoyl-4-methyl-cumarin (IVd)*: Hydrolysierte man IVd, wie oben beschrieben, so erhielt man *6-Hydroxy-7-benzoyl-3-methyl-cumarilsäure (IIId)* vom Schmp. 240° sowie *6-Hydroxy-7-benzoyl-3-methyl-cumaron (IIId)* vom Schmp. 115–116°. Im Gemisch mit dem aus Id gewonnenen Fries-Umlagerungsprodukt bzw. dessen Decarboxylierungsprodukt trat keine Schmp.-Depression ein.

⁵⁾ D. B. LIMAYE und W. D. PATWARDHAN, Rasayanam **2**, 32 [1950]; C. A. **45**, 6621 [1951].

HELLMUT BREDERECK, ARNO BRÄUNINGER, DIETER HAYER
und HANSJÖRG VOLLMANN

Synthese einiger Uracilyl-pyrazolone

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart

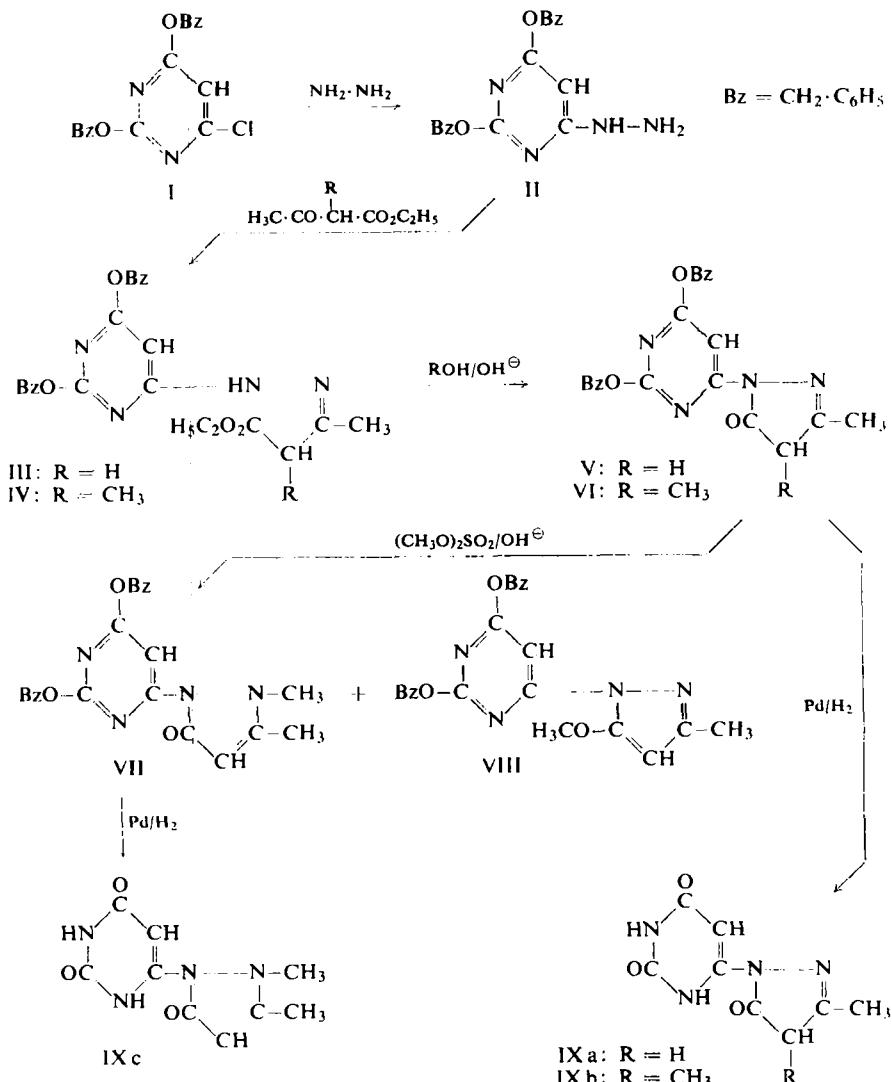
(Eingegangen am 24. Juni 1959)

Es wird eine von Pyrimidin- bzw. Uracil-Derivaten ausgehende Synthese von
Uracilyl-pyrazolonen beschrieben.

Ausgehend von Trichlorpyrimidin, stellten wir mit Natriumbenzylat in benzolischer Lösung das 4-Chlor-2,6-dibenzoyloxy-pyrimidin¹⁾ (I) her, welches sich mit überschüssiger Hydrazinhydratlösung zum 2,6-Dibenzoyloxy-4-hydrazino-pyrimidin (II)

¹⁾ Mitbearbeitet von G. KUPSCHE (Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1956).

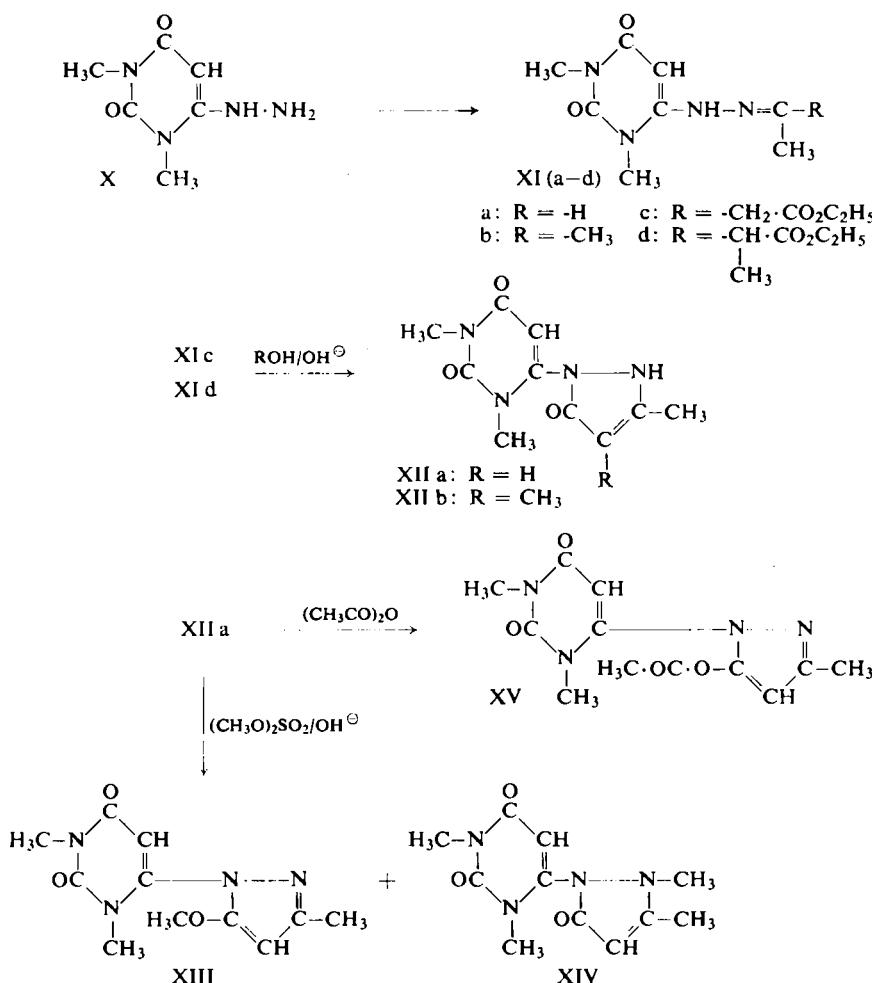
(75% Ausb.) umsetzen ließ. Letzteres ergab analog der klassischen Knorrschen Pyrazolonsynthese²⁾ mit Acetessigester das Hydrazon III und mit α -Methyl-acetessigester das Hydrazon IV. Den Ringschluß von III zum 1-[2,6-Dibenzylxy-pyrimidyl-(4)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (V) (93% Ausb.) und von IV zum 1-[2,6-Dibenzylxy-pyrimidyl-(4)]-3,4-dimethyl-pyrazolon-(5) (VI) (96% Ausb.) erreichten wir mit Alkali in methanolischer Lösung.



Die mit Dimethylsulfat/Alkali in Aceton bei $p_{\text{H}} 9-10$ durchgeführte Methylierung von V führte zu einem Gemisch zweier Dimethylverbindungen, die sich durch frak-

²⁾ L. KNORR, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2597 [1883].

tionierte Kristallisation aus Äthanol trennen ließen. Von diesen Verbindungen war keine mit VI identisch; durch Methoxylbestimmung wurden sie als 1-[2.6-Dibenzyl-oxy-pyrimidyl-(4)]-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VII) und 1-[2.6-Dibenzyloxy-pyrimidyl-(4)]-3-methyl-5-methoxy-pyrazol (VIII) identifiziert. Durch hydrierende Ab-spaltung der Benzylgruppen bei Raumtemperatur mit einem Palladium/Tierkohle-Katalysator in absolutem Äthanol erhielten wir aus den Methyl-Derivaten V, VI und VII die entsprechenden 1-[Uracilyl-(4)]-pyrazolone IX a—c.



Bei einem anderen Weg zur Darstellung von Uracilyl-pyrazolonen gingen wir von dem aus 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil leicht zugänglichen 1.3-Dimethyl-4-hydrazino-uracil³⁾ (X) aus. Diese Verbindung ließ sich mit Carbonylverbindungen, wie Acetaldehyd, Aceton und β -Ketocarbonsäureestern (Acetessigester, α -Methyl-acetessig-

³⁾ W. PFLEIDERER UND K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Liebigs Ann. Chem. **612**, 158 [1958].

ester) zu den entsprechenden [1.3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-hydrazonen XI a-d umsetzen. Aus dem Acetessigester- (XI c)³⁾ bzw. α -Methyl-acetessigester-hydrazone (XI d) erhielten wir in alkoholischer Lauge die entsprechenden Uracilyl-pyrazolone XII a und XII b.

Die Methylierung von XII a mit Dimethylsulfat (40° , pH 8-9) führte auch hier zu einem Gemisch zweier Dimethylverbindungen, die sich durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser trennen ließen. Keine der beiden Verbindungen war mit dem 1-[1.3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-3.4-dimethyl-pyrazolon-(5) (XII b) identisch. Durch Methoxylbestimmung wurden sie als 1-[1.3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-5-methoxy-3-methyl-pyrazol (XIII) und 1-[1.3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XIV) identifiziert.

Die Acetylierung von XII a führte zu einem einheitlichen Monoacetyl derivat, das wir auf Grund des IR-Spektrums als O-Acetylverbindung (XV) ansehen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4.6-Trichlor-pyrimidin⁴⁾: Infolge unbefriedigender Ausbeuten der Methode nach J. BADDILEY und A. TOPHAM⁵⁾ wurde folgendes Verfahren angewandt:

Zu 88.5 ccm Dimethylanilin und 150 ccm *Phosphoroxychlorid* (1-l-Dreihalskolben, Rückflußkühler, Rührer) werden insgesamt 52 g *Barbitursäure* (12 Stdn. bei 90° getrocknet) rasch portionsweise zugegeben. Beim Einsetzen der heftigen Reaktion wird der Kolben verschlossen, danach die restliche Barbitursäure sofort zugegeben und unter kräftigem Rühren auf dem Luftbad ca. 30 Min. erhitzt. Aus der violetten Lösung wird überschüss. Phosphoroxychlorid i. Vak. abdestilliert, der zähflüssige Sirup auf 150 g Eis gegossen, die entstandene gelbe Lösung sofort ausgeäthert, der Ätherauszug über Natriumsulfat getrocknet, auf dem Wasserbad vom Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 61.8 g (83 % d. Th.), Sdp.₁₁ 95-96°, Schmp. 21° (Lit.⁵⁾: Sdp. 18 102°).

4-Chlor-2.6-dibenzoyloxy-pyrimidin (I): 6.9 g Natrium bringt man in 200 ccm absol. Toluol zum Schmelzen (1-l-Dreihalskolben, Rückflußkühler, Halbmondrührer), pulverisiert fein, läßt unter Röhren 33 g *Benzylalkohol* zutropfen und erhitzt 30 Min. unter Rückfluß. Zu dem weißen Brei läßt man nach Abkühlen auf Raumtemperatur 27 g 2.4.6-Trichlor-pyrimidin in 100 ccm absol. Benzol langsam zutropfen (wobei sich die Reaktionslösung nicht über 50° erwärmen darf) und röhrt 1 Stde. bei 50°. Nach Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen, bis er farblos ist. Die vereinigten Filtrate werden dreimal mit je 200 ccm Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abdestilliert. Das im Rückstand verbleibende, gelbe leicht bewegliche Öl — im wesentlichen 4-Chlor-2.6-dibenzoyloxy-pyrimidin — kann ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen verwendet werden. Ausb. 43 g (90 % d. Th.).

Zur Reinigung wird das Öl bei 40° an der Ölpumpe von Lösungsmittelresten befreit, mit Impfkristallen oder durch mehrfaches Anreiben mit Äthanol zur Kristallisation gebracht, die Kristalle auf Tonplatten gepreßt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 35 g (73 % d. Th.), Schmp. 55°.

C₁₈H₁₅ClN₂O₂ (326.8) Ber. C 66.46 H 4.63 Cl 10.85 N 8.56
Gef. C 66.29 H 4.79 Cl 10.87 N 8.51

⁴⁾ Bearbeitet von G. NÜBEL, Diplomarb. Techn. Hochschule Stuttgart 1958.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1944, 679.

2.6-Dibenzylxyloxy-4-hydrazino-pyrimidin (II): 100 g I (Rohprodukt) werden mit 150 ccm 96-proz. Hydrazinhydrat-Lösung unter Röhren und Rückfluß 20 Min. erhitzt. Nach 2 stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wird der Niederschlag abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert, wobei das in Äthanol unlösliche 2.4.6-Trihydrazino-pyrimidin zurückbleibt. Die aus dem alkohol. Filtrat im Kühlschrank ausgefallenen farblosen Kristalle werden abgesaugt. Ausb. 74.1 g (75% d. Th., bez. auf reines I), Schmp. 150°. Die Verbindung färbt sich an der Luft und im Licht schnell gelb bis braun.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$ (322.4) Ber. C 67.06 H 5.63 N 17.38 Gef. C 67.03 H 5.72 N 17.91

Acetessigester-/[2.6-dibenzylxyloxy-pyrimidyl-(4)-hydrazon] (III): 5 g II, 2.4 g frisch dest. Acetessigester und 50 ccm Äthanol werden unter Röhren und Rückfluß 60 Min. erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die rotbraune Lösung i. Vak. auf ein Viertel eingeengt, über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, der entstandene sirupöse Niederschlag mit Äther digeriert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 5.2 g (77% d. Th.), Schmp. 86°.

$C_{24}H_{26}N_4O_4$ (434.5) Ber. C 66.34 H 6.03 N 12.90 Gef. C 66.00 H 6.10 N 12.17

***α*-Methyl-acetessigester-/[2.6-dibenzylxyloxy-pyrimidyl-(4)-hydrazon] (IV):** Aus 5 g II, 2.8 g *α*-Methyl-acetessigester und 50 ccm Äthanol wie vorstehend, jedoch ohne mit Äther zu digerieren. Ausb. 5.4 g (78% d. Th.), Schmp. 98°.

$C_{25}H_{28}N_4O_4$ (348.5) Ber. C 66.94 H 6.29 N 12.49 Gef. C 66.24 H 5.75 N 12.81

I-[2.6-Dibenzylxyloxy-pyrimidyl-(4)]-3-methyl-pyrazolon-(5) (V): 5 g III, 1.5 g Natriumhydroxyd und 30 ccm Methanol werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, die rotbraune Lösung nach Abkühlen vorsichtig mit Eisessig angesäuert und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen. Die Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (93% d. Th.), Schmp. 134°.

$C_{22}H_{20}N_4O_3$ (388.4) Ber. C 68.03 H 5.19 N 14.43 Gef. C 67.02 H 5.07 N 14.47

I-[2.6-Dibenzylxyloxy-pyrimidyl(4)]-3.4-dimethyl-pyrazolon-(5) (VI): Aus 5 g IV, 1.5 g Natriumhydroxyd und 30 ccm Methanol erhält man wie vorstehend 4.3 g (96% d. Th.) VI, Schmp. 147°.

$C_{23}H_{22}N_4O_3$ (402.2) Ber. C 68.64 H 5.51 N 13.92 Gef. C 68.40 H 5.54 N 14.48

I-[2.6-Dibenzylxyloxy-pyrimidyl-(4)]-3-methyl-5-methoxy-pyrazol (VIII): Zu einer Lösung von 5 g V in 50 ccm Aceton (250-ccm-Dreihalskolben, Rührer, Tropftrichter) gibt man bei 40° 15 ccm 1 n NaOH, danach 2 ccm frisch dest., in 5 ccm Aceton gelöstes Dimethylsulfat und läßt insgesamt ca. 5 ccm 1 n NaOH unter Röhren so langsam zutropfen, daß der p_H -Wert — der mit Merckschem Spezialindikatorpapier (p_H 8.2—10.0) durch Tüpfeln überprüft wird — nicht unter 9 absinkt. Nach 70 Min. erfolgt keine p_H -Änderung mehr, das Gemisch wird noch 1 Stde. bei 40° gehalten, nach dem Abkühlen über Nacht in den Kühlschrank gebracht, abgesaugt und aus wenig heißem Äthanol fraktioniert umkristallisiert. Die nach 2 Stdn. ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus viel Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.9 g (17% d. Th.) VIII, schwere glänzende Plättchen.

$C_{23}H_{22}N_4O_3$ (402.4) Ber. C 68.64 H 5.51 N 13.92 CH₃O 7.71

Gef. C 68.36 H 5.62 N 14.28 CH₃O 7.79

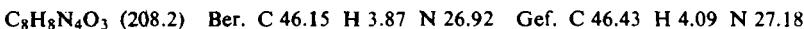
I-[2.6-Dibenzylxyloxy-pyrimidyl-(4)]-2.3-dimethyl-pyrazolon-(5) (VII): Die aus dem vorstehend beschriebenen alkohol. Filtrat über Nacht ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.2 g (62% d. Th.) VII, lange, farblose, verfilzte Nadeln.

$C_{23}H_{22}N_4O_3$ (402.4) Ber. C 68.64 H 5.51 N 13.92 CH₃O 0.00

Gef. C 68.02 H 5.48 N 14.35 CH₃O 2.95

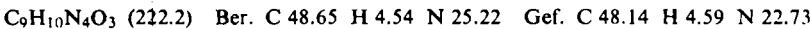
Der Methoxylwert von 2.95 % ist dadurch zu erklären, daß bei den Reaktionsbedingungen der Methoxylbestimmung die *N*-CH₃-Gruppe teilweise aufgespalten wird⁶⁾.

I-Uracilyl-(4)-3-methyl-pyrazolon-(5) (*IXa*): Einer Lösung von 8 g *V* in 200 ccm heißem absol. Äthanol wird eine mit Wasserstoff gesätt. Suspension von 1 g Palladium/Tierkohle-Katalysator (s. u.) in 100 ccm absol. Äthanol zugesetzt und in einer Schüttelente bei Raumtemperatur hydriert; innerhalb von 50 Min. werden 950 bis 1000 ccm Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wird abgesaugt und zweimal mit je 250 ccm dest. Wasser ausgekocht. Das Filtrat wird i. Vak. bis zur Trockne eingeengt und der Rückstand in wenig heißem, dest. Wasser gelöst. Die vereinigten wäbr. Lösungen werden über Nacht in den Kühlschrank gestellt, die Kristalle abgesaugt und aus Wasser/Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 3.3 g (77 % d. Th.), Schmp. > 370°, bei raschem Erhitzen Umwandlungspunkt 252°.

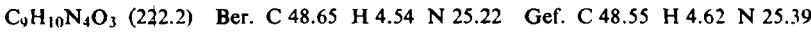


Palladium/Tierkohle-Katalysator: 6 g Tierkohle in 300 ccm dest. Wasser werden mit Wasserstoff unter Röhren durchspült; innerhalb von 20 Min. läßt man die Lösung von 0.3 g Palladiumchlorid in 30 ccm *n*/10 HCl zutropfen, saugt nach 30 Min. ab, wäscht den Niederschlag dreimal mit Äthanol und dreimal mit Äther und trocknet im Exsikkator.

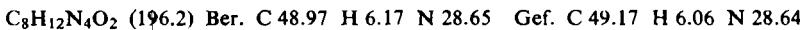
I-Uracilyl-(4)-3,4-dimethyl-pyrazolon-(5) (*IXb*): Aus 8 g *VI* in 300 ccm absol. Äthanol erhält man wie vorstehend 2.9 g (66 % d. Th.) *IXb*, Schmp. 275° (bei raschem Erhitzen).



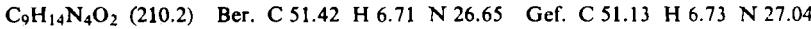
I-Uracilyl-(4)-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (*IXc*): Aus 8 g *VII* in 300 ccm absol. Äthanol erhält man wie vorstehend 2.9 g (66 % d. Th.) *IXc*, Schmp. 252° (bei raschem Erhitzen).



Acetaldehyd-[1,3-dimethyl-uracilyl-(4)-hydrazon] (*XIa*): 1.7 g 1,3-Dimethyl-4-hydrazino-uracil (*X*)³⁾ werden in 50 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser unter Erwärmung gelöst, mit Überschüss., wäbr. Acetaldehyd-Lösung versetzt, 30 Min. unter Rückfluß gekocht und auf die Hälfte eingeengt. Der Niederschlag von nicht umgesetzter Hydrazinverbindung wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt, die Kristalle abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (61 % d. Th.), Schmp. 190–191°.



Aceton-[1,3-dimethyl-uracilyl-(4)-hydrazon] (*XIb*): 4 g *X*³⁾ werden mit 100 ccm Aceton 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, die Kristalle abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Beim Einengen der Mutterlauge und Abkühlen kristallisiert eine weitere Fraktion. Gesamt-ausb. 4.5 g (90 % d. Th.), Schmp. 144–145°.



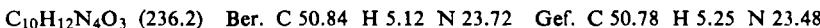
α-Methyl-acetessigester-[1,3-dimethyl-uracilyl-(4)-hydrazon] (*XId*): 10 g *X*³⁾, 8.5 ccm *α*-Methyl-acetessigester und 100 ccm Methanol werden 30 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und die Lösung i. Vak. zu einem Sirup eingeengt. Der Sirup wird angeimpft, die Kristalle abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 6.5 g (38 % d. Th.), Schmp. 80–81°.



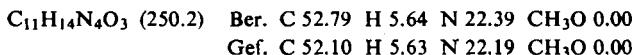
I-1,3-Dimethyl-uracilyl-(4)-3-methyl-pyrazolon-(5) (*XIIa*): 7.8 g *XIc*³⁾, 1.1 g Natriumhydroxyd und 50 ccm absol. Methanol werden 20 Min. unter Rückfluß gekocht, das Methanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 20 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig gelöst, die Lösung mit Chloroform extrahiert, der Extrakt getrocknet und das Chloroform

⁶⁾ J. DRUEY, K. EICHENBERGER und A. STAHELIN, Helv. chim. Acta 37, 837 [1954].

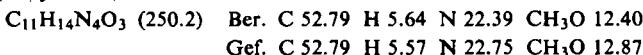
i. Vak. abdestilliert. Der ölige Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 4.3 g (66 % d. Th.), Schmp. 159–161°.



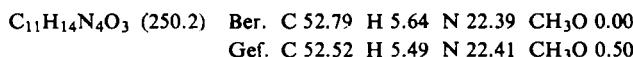
1-[1,3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-3,4-dimethyl-pyrazolon-(5) (XIIb): 5.0 g XII werden mit einer filtrierten Lösung von 0.7 g Natriumhydroxyd in 50 ccm absol. Methanol 20 Min. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, das Methanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, mit Eisessig angesäuert, die Lösung mit Chloroform extrahiert, das Chloroform abdestilliert und der ölige Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (60 % d. Th.), Schmp. 190–192°.



1-[1,3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-5-methoxy-3-methyl-pyrazol (XIII): 23 g des *Natriumsalzes* von XIIa werden in 80 ccm Wasser gelöst. Bei 40° läßt man unter kräftigem Rühren innerhalb 1 Stde. 11 ccm (14 g) *Dimethylsulfat* und so viel 2 n NaOH zutropfen, daß der p_{H} -Wert der Lösung 8–9 beträgt; das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, am anderen Morgen vom Niederschlag abfiltriert, dieser mit wenig Wasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.0 g (18 % d. Th.).



1-[1,3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (XIV): Das vorstehend beschriebene Filtrat wird mit Essigsäure angesäuert (p_{H} 6–7), mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung getrocknet, das Chloroform i. Vak. abdestilliert, der ölige Rückstand in Alkohol aufgenommen, vorsichtig mit Äther ausgefällt und durch Umfällen aus Alkohol/Äther gereinigt. Ausb. 11 g (49 % d. Th.), Schmp. 153–155°.



1-[1,3-Dimethyl-uracilyl-(4)]-5-acetoxy-3-methyl-pyrazol (XV): 1.2 g XIIa werden mit 50 ccm *Acetanhydrid* 15 Min. unter Rückfluß gekocht, das Acetanhydrid i. Vak. abdestilliert, der Sirup mit Äthanol und Essigester zur Kristallisation gebracht, abgesaugt und aus Äthanol/Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (42 % d. Th.), Schmp. 117–119°.

