

JOACHIM GOERDELER und WOLFGANG ROTH<sup>1)</sup>

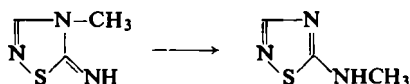
## Über die Alkylierung einiger Aminoheterocyclen und die Umlagerung heterocyclischer Imine in Amine

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

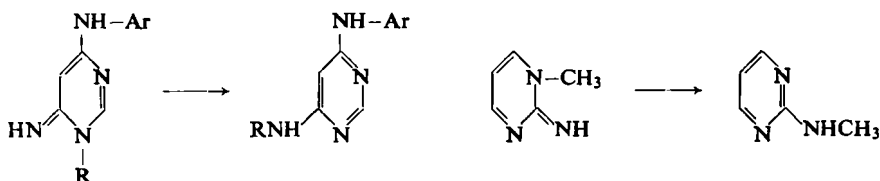
(Eingegangen am 6. August 1962)

Die Umlagerung von Imino-dihydro-heteroaromaten in Amino-heteroaromaten wurde in der 1.2.4-Thiodiazol- und der Pyrimidinreihe im Hinblick auf den Substituenteneinfluß näher untersucht. Mittels <sup>15</sup>N ließ sich ein Umlappmechanismus beweisen. Hierbei wurden in 1-Stellung markierte Pyrimidin-Derivate hergestellt. — Eingangs werden einige Erfahrungen bei der Alkylierung (einschließlich Tritylierung) von Aminoheterocyclen, insbesondere Thiodiazolen, mitgeteilt und die Verhältnisse bei der Methylierung des 2-Amino-5-nitro-pyridins geklärt.

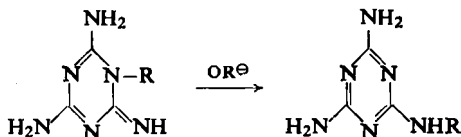
Vor einigen Jahren<sup>2)</sup> wurde festgestellt, daß 4-Methyl-5-imino-1.2.4-thiodiazolin beim Erwärmen eine Umlagerung zum 5-Methylamino-thiodiazol erfährt:



Vergleichbare Beobachtungen machten H. C. CARRINGTON, F. H. S. CURD und D. N. RICHARDSON<sup>3)</sup> bei 6-Imino-dihydropyrimidin sowie D. J. BROWN, E. HOERGER und S. F. MASON<sup>4)</sup> bei 2-Imino-dihydropyrimidin:



Schon früher hatte J. T. THURSTON<sup>5)</sup> in einer Patentschrift den Übergang



<sup>1)</sup> Auszug aus der Dissertat. W. ROTH, Univ. Bonn 1958; s. a. Vortragsreferat Angew. Chem. 70, 400 [1958].

<sup>2)</sup> K. WEMBER, Dissertat. Univ. Bonn 1953; J. GOERDELER, A. HUPPERTZ und K. WEMBER, Chem. Ber. 87, 68 [1954].

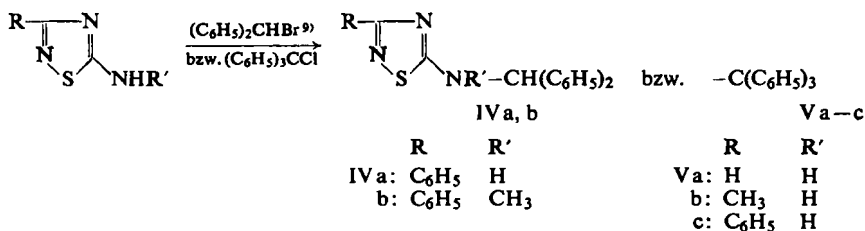
<sup>3)</sup> J. chem. Soc. [London] 1955, 1858.

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. [London] 1955, 4035.

<sup>5)</sup> AMER. CYANAMID CO., Amer. Pat. 2482076 [1949]; C. A. 44, 5926 d [1950]; siehe hierzu auch den von B. RATHKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 867 [1888], beobachteten Übergang Triphenyl-isomelamin → Triphenylmelamin, der jedoch von ihm anders gedeutet wurde.

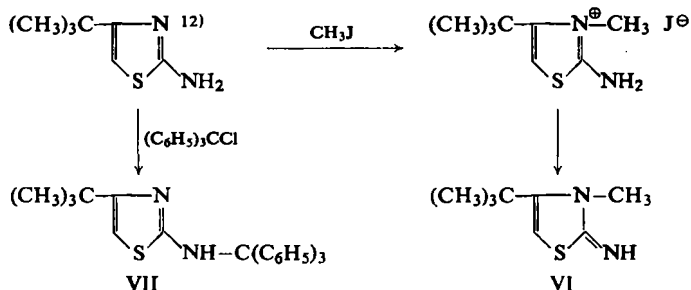
8) Die Cyclisierung ist gekennzeichnet durch einen Aciditätsanstieg.

Einige andere Alkylierungsmittel substituierten Wasserstoff an der Aminogruppe. Als Beispiele seien angeführt:



Der Unterschied dieser Verbindungen gegenüber den kernalkylierten gibt sich u. a. in der viel geringeren Basizität zu erkennen.

Die Unbestimmtheit des Reaktionsortes findet sich auch bei anderen heterocyclischen Aminen<sup>10</sup>. Es fällt auf, daß der Tritylrest an der Aminogruppe angreift, während z. B. Methyljodid additiv am Kernstickstoff reagiert. Da zu den elektronischen Verschiedenheiten der beiden Agentien auch erhebliche sterische treten, liegt die (Haupt)ursache für den Dualismus nicht klar<sup>11</sup>. Mit Sicherheit ist jedoch eine unitarische Reaktionsweise („auch Tritylchlorid reagiert primär am Kern, doch erfolgt dann Umlagerung“) auszuschließen. Deutlicher als aus den bisher bekannten Beispielen geht das aus Umsetzungen in der Thiazolreihe hervor, die wir in diesem Zusammenhang vornahmen:



Die Reaktion mit Methyljodid ist wegen des benachbarten sperrigen Restes hier deutlich verzögert (verglichen mit 2-Amino-thiazol), während die Tritylierung keine merkliche Geschwindigkeitsänderung erfährt. Eine zuerst erfolgende Anheftung des Tritylrestes in der 3-Stellung ist damit nicht zu vereinen.

Ein unerwartetes Bild gab die Methylierung des 3-Amino-5-phenyl-1.2.4-thiodiazols, für die monatelange Einwirkung von Methyljodid erforderlich war. Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindung sprechen nämlich für einen zwitterionischen

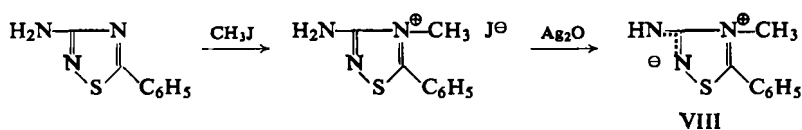
<sup>9)</sup> Benzhydrylierung von 5-Amino-thiodiazolen hatte schon vorher P. LINDEN, Dissertat. Univ. Bonn 1956, erzielt.

<sup>10)</sup> Tritylierung an der Aminogruppe: R. DAHLBOM und T. EKSTRAND, Svensk kem. Tidskr. 56, 304 [1944]; C. A. 40, 3415 [1946].

<sup>11)</sup> Alkylierungsversuche mit Methoxymethylchlorid, die an anderer Stelle veröffentlicht werden sollen, deuten auf ein Überwiegen der sterischen Bedingungen; s. a. die Reaktionen mit *p*-Methoxy-benzylchlorid in dieser Arbeit.

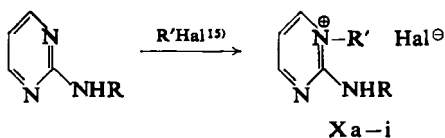
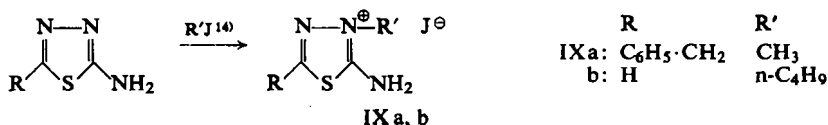
<sup>12)</sup> J. B. DICKEY, E. B. TOWNE und G. F. WRIGHT, J. org. Chemistry 20, 499 [1955].

Charakter, so daß die Verknüpfung vermutlich nicht am N-2 (wie die Mesomerie vermuten ließ), sondern am N-4 erfolgte<sup>13)</sup>:



Schmp. 188–190° (Zers.) Leicht lösl. in Methanol, unlösl. in unpolaren Medien

Viel glatter gelangen die Alkylierungen von 2-Amino-1.3.4-thiodiazol und besonders 2-Amino-pyrimidin, bei denen auch längere Reste eingeführt werden konnten:



R	R'	R	R'
Xa: H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	f: H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·CH <sub>2</sub>
b: H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	g: H	(p)CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CH <sub>2</sub>
c: H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	h: (p)CH <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ·CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
d: H	n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	i: n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	CH <sub>3</sub>
e: H	C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>		

Bei der Benzilylierung des Aminopyrimidins wurde, falls man statt in Äthanol in Chlorbenzol arbeitete, neben Xf auch 2-Benzylamino-pyrimidin in geringer Menge erhalten. Mit Benzhydriylbromid fiel ausschließlich 2-Benzhydriylamino-pyrimidin an.

Nach I. C. KOGON<sup>16)</sup> soll die Äthylisierung des 2-Amino-pyrimidins in der Hauptsache unmittelbar zu 2-Äthylamino-pyrimidin führen. Wir können dies nicht bestätigen. Unter den Literaturbedingungen entstand bei unseren Versuchen vorwiegend ein Gemisch von 1-Äthyl-2-imino-dihydropyrimidin-hydrojodid und 2-Amino-pyrimidin-hydrojodid. Einzelheiten sind im Versuchsteil beschrieben.

2-Amino-5-nitro-pyridin wurde bereits von TSCHITSCHIBABIN<sup>17)</sup> mit Methyljodid umgesetzt. Dieser Autor stellte den langsamen Verlauf der Reaktion fest und bemerkte

<sup>13)</sup> Methylierung an der NH<sub>2</sub>-Gruppe wird durch den Neutralcharakter des Jodids ausgeschlossen. Eine Umlagerung während der Behandlung mit Ag<sub>2</sub>O entfällt, da Jodid und freie Base das gleiche Pikrat gaben.

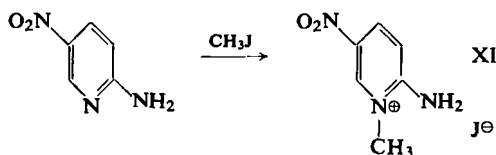
<sup>14)</sup> Methylierung s. M. FREUND und C. MEINECKE, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2514 [1896].

<sup>15)</sup> Methylierung s. l. c.<sup>4)</sup>.

<sup>16)</sup> J. org. Chemistry 21, 1027 [1956].

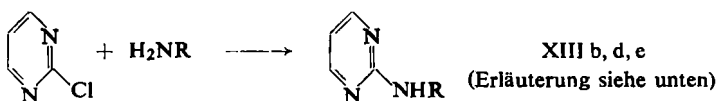
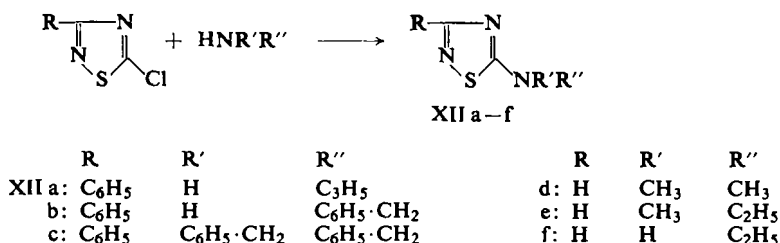
<sup>17)</sup> A. E. TSCHITSCHIBABIN und A. W. KIRSSANOW, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1223 [1928].

— nach anfänglichem begreiflichem Irrtum<sup>18)</sup> —, daß die freigesetzte Base 2-Methylamino-5-nitro-pyridin war. Den Publikationen ist zu entnehmen, daß der Autor eine *unmittelbare* Methylierung an der Aminogruppe annahm, die jedoch nicht erfolgt. Vielmehr alkylt auch hier die Methylgruppe zunächst den Kernstickstoff:



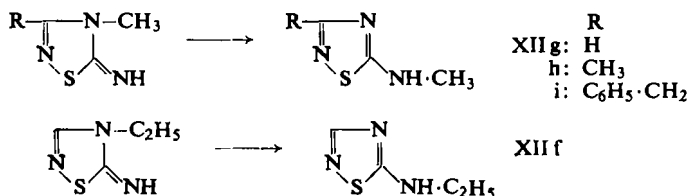
Erst beim Übergang zur freien Base tritt Umlagerung ein (s. unten). Die Nichtidentität von Salzen des Typs XI mit entsprechenden Salzen des isomeren 2-Methylamino-5-nitro-pyridins gab hierüber Aufschluß.

Für Vergleichszwecke stellten wir schließlich einige eindeutige Alkylamino-heterocyclen aus den entsprechenden Chlorverbindungen her:



## 2. UMLAGERUNG

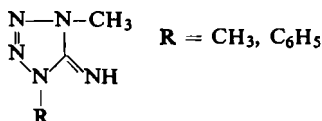
Umlagerungsversuche durch trockenes Erhitzen der Iminothiodiazoline ergaben zusammen mit dem in der Einführung aufgeführten Beispiel folgende Isomerisierungen:



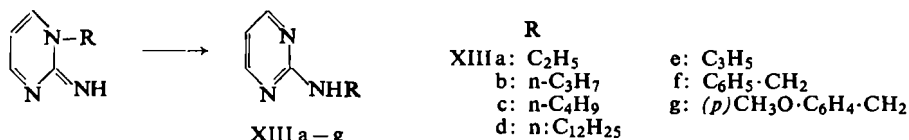
Glatte Reaktion zeigten nur die beiden 3-H-Verbindungen, Substitution in dieser Position durch Alkyl oder Aryl verhinderte sie mehr oder weniger (beim Forcieren traten erhebliche Zersetzungen auf). Wenig Einfluß hatte dagegen der N-Substituent. Keine Isomerisierung wurde beobachtet bei den (übrigens thermisch beachtlich sta-

<sup>18)</sup> A. E. TSCHITSCHIBABIN und R. A. KONOVALOWA, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 1712 [1925].

bilen) Verbindungen If und g. Es lagerten sich ferner nicht um das 1.3.4-Thiodiazol IXa und die Tetrazole

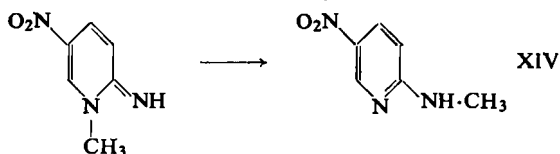


So wie die Methylverbindung<sup>4)</sup> reagieren auch die homologen Pyrimidinderivate sehr glatt und ohne auffallende Geschwindigkeitsunterschiede:



Anders wie bei den Thiodiazolen findet die Umlagerung bereits beim Freisetzen der Basen aus den Salzen statt. Am Farbwechsel Gelb  $\rightarrow$  fast Farblos läßt sich der Verlauf erkennen.

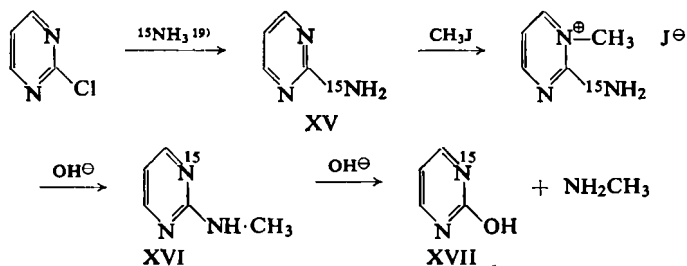
Ganz entsprechend verhält sich das nitrierte Pyridinderivat:



Auf die frühere, jedoch nicht richtig gedeutete Beobachtung von TSCHITSCHIBABIN<sup>17,18)</sup> wurde bereits hingewiesen.

Wir nehmen an, daß bei den in dieser Arbeit aufgeführten Umlagerungen der gleiche Mechanismus wirksam ist. Die Analogie der drei Systeme 1.2.4-Thiodiazol, Pyrimidin und 5-Nitro-pyridin berechtigt hierzu wohl ebenso, wie die Ähnlichkeit der Bedingungen (4-Methyl-5-imino-thiodiazol lagert sich beispielsweise auch in Äthanol bei Raumtemperatur um, wozu einige Wochen benötigt werden).

Für den Ablauf kommen Alkylwanderung oder Umklappen der Triade N—C—N in Frage. Eine Durchsicht der umlagerungsfähigen Systeme und der Substituenteneinflüsse legt letzteres nahe. Zur Sicherung dieser Auffassung nahmen wir Versuche mit markierten Verbindungen vor, wobei wegen ihrer höheren Stabilität die Pyrimidinreihe gewählt wurde. Die Durchführung, an Modellversuchen studiert, geht aus dem folgenden Schema hervor:

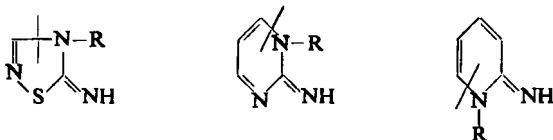


<sup>19)</sup> Herrn Prof. GROTH, Bonn, danken wir für freundliche Überlassung von Isotopenmaterial, Herrn Dipl.-Phys. W. BUHLANG für die Durchführung der Massenspektrometrie.

Die Reaktionsfolge vermittelt gleichzeitig einen relativ einfachen Weg zur Darstellung von Pyrimidinen, die ein „schweres“ Stickstoffatom enthalten.

Das so erhaltene 2-Hydroxy-pyrimidin hatte den vollen Isotopengehalt, das Methylamin war frei von (überschüssigem)  $^{15}\text{N}$ . Somit liegt eine klare Bestätigung für den Umlappmechanismus vor <sup>20)</sup>.

Das energetische Gefälle von der Imino- zur vollaromatischen Aminoform legt die Umlagerungsrichtung und die beobachtete Irreversibilität fest. Das Umlappen setzt Lösung einer C—N-Bindung voraus:



Ob dieser Vorgang durch Addition eines Nucleophils eingeleitet wird oder spontan erfolgt, läßt sich gegenwärtig nicht entscheiden.

Heterocyclen sind also zu der beschriebenen Umlagerung befähigt, wenn sie in richtiger Position zu der N—C—N-Triade noch mindestens eine polare Doppelbindung im Ring oder eine Nitrogruppe am Ring enthalten. Umgekehrt wirken mesomeriestabilisierende Substituenten (Phenyl).

Die geringere Umlagerungsgeschwindigkeit der Thiodiazoline gegenüber den Dihydropyrimidinen findet eine Parallele in dem Reaktivitätsunterschied von 3-Halogen-1.2.4-thiodiazol und 2-Halogen-pyrimidin <sup>21)</sup>.

Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, danken wir für großzügige Förderung.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE <sup>22)</sup>

### I. Darstellung von kernalkylierten Heterocyclen

#### 1. Darstellung der Salze

*Methode A:* 0.01 Mol des zu alkylierenden *Amins* wurden mit 0.02 Mol *Alkylhalogenid* in 10 ccm Äthanol 10 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung dieser oft stark verfärbten Reaktionslösungen erfolgte durch Versetzen mit viel Äther, wobei das Reaktionsprodukt bisweilen ölig anfiel. Es ist notwendig, daß der Äther zuvor über Natrium getrocknet wird, um eine Oxydation des Jodids bzw. Bromids durch Peroxyde zu vermeiden. Die erhaltenen Kristalle bzw. Öle wurden zwei- bis dreimal mit Äthanol/Äther umgefällt, bei stark verfärbten Produkten unter zwischengeschalteter Behandlung mit Aktiv-Kohle. Eine weitere Reinigung gelang bei mehreren Verbindungen (falls kein geeignetes Lösungsmittel zum Umkristallisieren gefunden wurde) durch Umfällen aus Äthanol/Essigester. Die Verbindungen fielen nach der Reinigung zunächst völlig farblos an, verfärbten sich aber oft beim Trocknen oder Lagern, besonders die Jodide. Die wäBr. Lösung der erhaltenen Salze hatte einen pH-Wert um 6.

<sup>20)</sup> Auf fast gleichem Wege ist kürzlich auch D. J. BROWN, Nature [London] **189**, 828 [1961], zum gleichen Ergebnis gelangt.

<sup>21)</sup> Dissertat. K. HELLER, Univ. Bonn 1957.

<sup>22)</sup> Sämtliche Schmp. wurden, falls nicht anders erwähnt, mit dem Heizmikroskop nach KOFLER bestimmt. Die Werte sind korrigiert. Zers.-Pkte. wurden auf der Kofler-Heizbank ermittelt.

Tab. 1. Imino-thiodiazoline

Verbindung	Darst.-Meth. Ausb. %	Schmp., umkrist. aus	Analysen	Ber.	Gef.
5-Imino-3,4-dimethyl- 1,2,4-thiodiazolin (Ia)	C 81	66° (ab 64° Subl.) Petroläther im Soxhlet-Gerät	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2)	N 32.53	32.36
Hydrojodid	A 73	215—216° (Zers.) Äthanol	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (257.1)	N 16.34	16.18
Pikrat		193° (Zers.) Äthanol	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (358.3)	N 23.46	23.42
5-Imino-4-methyl-3-benzyl- 1,2,4-thiodiazolin (Ib)	C 85	90° Lignoim im Soxhlet-Gerät	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S (205.3)	N 20.48	20.38
Hydrojodid	A 70	206° (Zers.) Äthanol	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (333.2)	S 9.62	9.80
Pikrat		167° Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (434.4)	N 19.35	19.50
5-Imino-3-methyl-4-äthyl- 1,2,4-thiodiazolin (Ic)	A 30	201—202° (Zers.) Äthanol	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (271.1)	N 15.50	15.45
5-Imino-4-äthyl-1,2,4- thiodiazolin (Id)	C 60	—15 bis —18° Petroläther durch Tiefkühlung	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2)	N 32.25	32.51
Hydrojodid	B 40	170° (Zers.) Äthanol/Äther	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (257.1)	N 16.34	16.44
Pikrat		217° (Zers.) Äthan./Wasser (1:1)	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (358.3)	N 23.46	23.40
5-Imino-4-n-propyl- 1,2,4-thiodiazolin (Ie)	B <sup>23)</sup> ca. 4	162—163° (ab 157° Subl.) Äthanol	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (372.3)	N 22.58	22.90
5-Äthylimino-4-methyl- 1,2,4-thiodiazolin (If)	A 73	213° (Zers.) Äthanol/Essig- ester	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (271.1)	N 15.50	15.37
Hydrojodid		140° (Zers.) Methan./Wasser (1:1)	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (372.3)	N 22.57	22.60
Pikrat		145° (Zers.) Äthanol, grün- violette Nadeln	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · HJ · J <sub>2</sub> (524.8)	N 8.01	8.02
5-Methylimino-4-äthyl- 1,2,4-thiodiazolin (Ig)	B <sup>24)</sup> 22	183—185° (ab 165° Subl.) Methanol	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (372.3)	N 22.57	22.32
Hydrojodid	25)	200—205° (Zers.) Äthanol/Äther	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (271.1)	N 15.50	15.22
3-Methyl-2-imino-5-benzyl- 1,3,4-thiodiazolin (IXa)	A 70	184° (Zers.) Äthanol/Äther	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (333.2)	N 12.61	12.31
Hydrojodid		214° (Zers.) Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (434.4)	N 19.35	19.60
Pikrat		151° (Zers.) Äthanol/Essigester	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · HJ (285.2)	N 14.74	14.71
3-n-Butyl-2-imino- 1,3,4-thiodiazolin (IXb)	A 53				

Die freien Basen der Tab. 1 sind in den üblichen Lösungsmitteln außer Petroläther leicht löslich.

<sup>23)</sup> Lösungsmittel hier Butanol, Reaktionszeit 5 Stdn. 130°. Aufarbeitung: weitgehendst eindampfen, mit Wasser aufnehmen, mit A-Kohle behandeln und das neutral reagierende Filtrat mit wäbr. Pikrinsäure versetzen.

<sup>24)</sup> Reaktionsbedingungen 5 Stdn. 100°.

<sup>25)</sup> Wurde aus der Mutterlauge des Perjodids mit Äther ausgefällt oder aus diesem mit NaHSO<sub>3</sub> gewonnen.



**Methode B:** Diese Methode unterscheidet sich von Methode A nur dadurch, daß die Reaktion in einem Druckrohr ausgeführt wurde, meist durch 10stdg. Erhitzen auf 100°. Die Aufarbeitung folgte der Methode A.

## 2. Darstellung der freien Basen

**Methode C:** 0.01 Mol des *Hydrohalogenids* wurde in der Kälte in der benötigten Menge Methanol (ca. 50 ccm) gelöst und mit 0.02–0.05 Mol *Silberoxyd* ca. 20 Min. geschüttelt. Die benötigte Menge Silberoxyd ist abhängig von der Art der Fällung des Oxyds; wir verwendeten ein nach B. HELFERICH und W. KLEIN<sup>26)</sup> bereitetes Silberoxyd. Nach dem Schütteln mit Ag<sub>2</sub>O wurde auf die Abwesenheit von Halogenionen geprüft, evtl. erneut Silberoxyd zugesetzt und dann abfiltriert. Lief dabei ein Teil des Ag<sub>2</sub>O kolloidal durch das Filter, so wurde bei Raumtemperatur bis zur Trockne eingedampft, erneut in Methanol aufgenommen und nochmals filtriert. Das klare Filtrat wurde dann wieder bei Raumtemperatur eingedampft. Anschließend kristallisierte man die zurückbleibende freie Base aus einem geeigneten Lösungsmittel um.

**Methode D:** Das Salz wurde in Wasser gelöst, wenn nötig durch Erhitzen, und mit überschüss. wäßr. Natronlauge versetzt. Die freie Base schüttelte man mit Äther aus, trocknete die äther. Lösung, verdampfte den Äther und kristallisierte die zurückbleibende Base aus einem geeigneten Lösungsmittel um.

Individuelle Abweichungen von den allgemeinen Arbeitsmethoden werden bei den einzelnen Verbindungen mitgeteilt.

**Zur Umsetzung von 2-Amino-pyrimidin mit Äthyljodid:** Nach den Literaturangaben<sup>16)</sup> wurden 4.8 g 2-Amino-pyrimidin mit 15.5 g Äthyljodid in 38 ccm Äthanol 24 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die tiefgelbe Lösung wurde zur Hälfte eingengt, dann 1 Stde. in den Kühlschrank gestellt. Die abgeschiedenen Kristalle (9.3 g) schmolzen bei ca. 162° unter Zers. (Heizbank), sie reagierten in Wasser, in dem sie sich leicht lösten, sauer (pH ca. 2.5). Nach dreimaligem Umkristallisieren aus 99-proz. Äthanol (35 bzw. 30 bzw. 25 ccm) kamen 2.65 g blaßgelbe Stäbchen vom Schmp. 189° (Heizmikroskop) (*Xa*), die in Wasser neutral reagierten und hieraus das *Pikrat*, Schmp. 178°, gaben.

Die vereinigten Mutterlaugen der Umkristallisationen lieferten nach Einengen auf die Hälfte ein Kristallisat (2.5 g) vom Schmp. ca. 170° (Zers.), dessen wäßr. Lösung ein pH von ca. 2.5 zeigte. Das *Pikrat* hiervon, aus äthanol. Lösung gewonnen, schmolz nach dem Umkristallisieren bei ca. 235° (Zers.) ohne Depression mit authent. 2-Amino-pyrimidin-*pikrat*, auch die IR-Spektren sind gleich.

Eine Probe des *Pikrats* wurde mit 2 *n* NaOH kurz erwärmt (wobei alles in Lösung ging) und nach Abkühlen mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung hinterließ farblose Kristalle, Schmp. 126°, mit authent. 2-Amino-pyrimidin keine Depression.

### 3-Imino-4-methyl-5-phenyl-1.2.4-thiodiazolin (*VIII*)

**Hydrojodid:** 1.77 g (0.01 Mol) 3-Amino-5-phenyl-1.2.4-thiodiazol wurden mit 4.5 g Methyljodid (0.03 Mol) in 10 ccm Dioxan gelöst und unter Luftabschluß 4 Monate bei Raumtemperatur stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen und mit Äthanol/Äther umgefällt. Man erhält so fast farblose Kristalle, sehr gut löslich in Methanol, gut in Äthanol, löslich in Aceton, schwer löslich in Essigester und unlöslich in Äther. Ausb. 2.7 g (85% d. Th.), Schmp. 180–220° (Zers.), ab 150° Braunfärbung.



<sup>26)</sup> Liebigs Ann. Chem. **450**, 225 [1926].

Tab. 2. Imino-dihydropyrimidine

-1.2-dihydro-pyrimidin	Darst.- Meth. Ausb. %	Schmp., umkristallisiert aus	Analyse	Ber.	Gef.
1-Äthyl-2-imino- (Xa) Hydrojodid		s. Text	$C_6H_9N_3 \cdot HJ$ (251.1)	N 16.73	16.67
Pikrat		178° Äthanol/Wasser (1 : 1)	$C_6H_9N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (352.3)	N 23.86	23.66
1-n-Propyl-2-imino- (Xb) Hydrobromid	A <sup>27)</sup> 73	152° Äthanol/ Essigester	$C_7H_{11}N_3 \cdot HBr$ (218.1)	N 19.27	19.00
Pikrat		124° Wasser	$C_7H_{11}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (366.3)	N 22.95	23.14
1-n-Butyl-2-imino- (Xc) Hydrojodid	A 70	115° Äthanol/ Essigester	$C_8H_{13}N_3 \cdot HJ$ (279.1)	N 15.05	14.93
Pikrat		165° Methanol durch Tiefkühlung	$C_8H_{13}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (380.3)	N 22.10	21.89
1-n-Dodecyl-2-imino- (Xd) Hydrobromid	A <sup>27)</sup> 70	141–142° Äthanol/ Essigester	$C_{16}H_{29}N_3 \cdot HBr$ (344.4)	N 12.20	11.91
Pikrat		95° Methanol/Wasser (1 : 1)	$C_{16}H_{29}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (492.6)	N 17.06	17.28
1-Allyl-2-imino- (Xe) Hydrobromid	A 95	214° (Zers.) Äthanol	$C_7H_9N_3 \cdot HBr$ (216.1)	N 19.45	19.07
Pikrat		149–150° Wasser	$C_7H_9N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (364.3)	N 23.07	22.91
1-Benzyl-2-imino- (Xf) Hydrochlorid	A <sup>28)</sup> 62	194° (Zers.) Äthanol/Äther	$C_{11}H_{11}N_3 \cdot HCl$ (221.7)	N 18.96	18.84
Pikrat		165° (Zers.) Methanol mit Spur Aceton	$C_{11}H_{11}N_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (414.4)	N 20.29	19.93
1-Anisyl-2-imino- (Xg) Hydrobromid	A <sup>28)</sup> 85	174° (Zers.) Nitromethan	$C_{12}H_{13}N_3O \cdot HBr$ (296.2)	N 14.19	14.34
Pikrat		150–151° Methanol	$C_{12}H_{13}N_3O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (444.4)	N 18.91	19.12
1-Methyl-2-anisylimino- (Xh) Hydrojodid	A 83	176° (Zers.) Methanol/Äther	$C_{13}H_{15}N_3O \cdot HJ$ (357.2)	N 11.76	11.61
1-Methyl-2-n-dodecyl- imino- (Xi)	D 75	37–38° Äthanol/Wasser	$C_{17}H_{31}N_3$ (277.5)	N 15.15	15.74
Hydrojodid	B <sup>29)</sup> 16	142–143° Methanol/Äther	$C_{17}H_{31}N_3 \cdot HJ$ (405.4)	N 10.37	10.24

<sup>27)</sup> Lösungsmittel: n-Propanol.<sup>28)</sup> Reaktionsdauer: 4 Stdn.<sup>29)</sup> Reaktionsbedingungen: 7 Stdn. auf 140° erhitzen.

*Pikrat*: Aus Methanol, sehr schwer löslich in Wasser und Methanol. Schmp. 232° (Äthanol).

$C_9H_9N_3S \cdot C_6H_3N_3O_7$  (420.4) Ber. N 20.00 Gef. N 20.07

*Freie Base*: Aus dem Hydrojodid mit Silberoxyd in Methanol. Ausb. 80% d. Th. Schmp. 188—190° (Zers.).

$C_9H_9N_3S$  (191.3) Ber. N 21.97 Gef. N 21.97

3-Methyl-2-imino-4-tert.-butyl-thiazolin (VI): 2 g 2-Amino-4-tert.-butyl-thiazol<sup>12)</sup> wurden mit 4.2 g Methyljodid in 5 ccm Äthanol gelöst und 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Äther fällte das ölig anfallende Hydrojodid von VI, aus dessen Lösung in wenig Methanol 20 ccm 1 n NaOH die Base freisetzt. Sie wurde mit Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und über eine Aluminiumoxyd-Säule filtriert. Die jetzt farblose Lösung hinterließ beim Eindampfen ein stark basisch reagierendes Öl, das auch bei Tiefkühlung nicht kristallisierte. Ausb. 35% d. Th.

$C_8H_{14}N_2S$  (170.3) Ber. N 16.46 Gef. N 16.21

*Pikrat*: Aus Methanol Schmp. 177—180° (Zers.).

$C_8H_{14}N_2S \cdot C_6H_3N_3O_7$  (399.4) Ber. N 17.54 Gef. N 17.83

Wiederholte man den obigen Ansatz, brach jedoch nach einer Reaktionszeit von 30 Min. ab und arbeitete auf, so ließ sich keine methylierte Verbindung, sondern nur Ausgangsmaterial fassen.

1-Methyl-2-imino-5-nitro-1,2-dihydro-pyridin-hydrojodid (XI) wurde nach der allgemeinen Darstellungsmethode B gewonnen (ohne Lösungsmittel 3 Stdn. Erhitzen auf 120°). Ausb. 83% d. Th. Schmp. 227° (Zers.) (aus Methanol).

$C_6H_7N_3O_2 \cdot HJ$  (281.1) Ber. N 14.96 Gef. N 14.80

*Pikrat*: Aus Wasser, umkristallisiert aus Methanol/Wasser (1:1) Schmp. 192° (ab 160° Subl.).

$C_6H_7N_3O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (382.3) Ber. N 21.99 Gef. N 21.84

## II. Darstellung von Alkylaminoverbindungen der Heterocyclen

### 1. Austausch von Chlor gegen Alkylamin

*Methode E*: 0.01 Mol der entsprechenden Chlorverbindung wurden, in Methanol gelöst, mit einer methanol. Lösung von 0.03 Mol des Amins vereinigt. Die teilweise große Reaktionswärme mußte in vielen Fällen durch Kühlen abgeführt werden. Man beließ das Reaktionsgemisch mehrere Stdn. bei Raumtemperatur und erhitzte dann 1—2 Stdn. unter Rückfluß. Die Aufarbeitung erfolgte durch Eindampfen der Lösung bis zur Trockne, mehrmaliges Extrahieren des Rückstands mit Äther oder Benzol und Eindampfen der vereinigten Äther- bzw. Benzolauszüge. Die hier zurückbleibende Alkylaminoverbindung wurde dann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

### 2. Umlagerung

*Methode F*: Die Hydrohalogenide der entsprechenden Imine wurden in einem Überschuß von 1 n wäßr. NaOH (evtl. unter Erwärmen) gelöst und ca. 15—20 Min. auf einem Dampfbad erhitzt. Die ausgeschiedenen Basen schüttelte man mit Äther oder Benzol aus, filtrierte zur Reinigung über eine Aluminiumoxyd-Säule, dampfte zur Trockne ein und kristallisierte aus einem geeigneten Lösungsmittel um.

*Methode G*: Die freien Basen der umzulagernden Imine wurden ohne Lösungsmittel im Trockenschrank erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte die umgelagerte Verbindung manchmal direkt aus und konnte sofort umkristallisiert werden. War die Reaktion von starker Zer-

setzung begleitet, so wurde mit Ligroin extrahiert, die Lösung eingedampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit Aktiv-Kohle behandelt und erneut eingedampft. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden dann aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

Tab. 3. Alkylamino-thiodiazole

-1.2.4-thiodiazol	Darst.- Meth. Ausb. %	Schmp., umkristalli- siert aus	Analyse	Ber.	Gef.
5-Alkylamino-3-phenyl- (XII a)	E 65	82° Methanol	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S (217.3)	N 19.34	19.29
5-Benzylamino-3-phenyl- (XII b)	E <sup>30)</sup> 67	103° Methanol	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (267.4)	N 15.72	15.51
5-Dibenzylamino-3-phenyl- (XII c)	E <sup>30)</sup> 67	109° Methanol	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S (357.5)	N 11.76	11.49
5-Dimethylamino- (XII d)	E <sup>31)</sup> 86	43° <sup>32)</sup> Petroläther Tiefkühlung	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2)	N 32.55	32.72
Pikrat		144—146° Methanol	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (358.3)	N 23.46	23.54
5-[Methyl-äthyl-amino]- (XII e)	E 80	—5 bis —7° Petroläther Tiefkühlung	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S (143.2)	N 29.36	29.51
Pikrat		86° Äthanol	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (372.3)	N 22.58	22.58
5-Äthylamino- (XII f)	E/85 <sup>33)</sup> G/80	57° Petroläther im Soxhlet-Gerät	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2)	N 32.55	32.43
Pikrat		150° Methanol	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (358.3)	N 23.46	23.47
5-Methylamino-3-methyl- (XII h)	G <sup>34)</sup> 12	95—96° <sup>35)</sup> Ligroin	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S (129.2)	N 32.55	32.41
Pikrat		166—168° (Zers.) Methanol	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (358.3)	N 23.46	23.12
5-Methylamino-3-benzyl- (XII i)	G <sup>36)</sup> ca. 5	99°, Blättchen <sup>35)</sup> Methanol/ Wasser	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S (205.3)	N 20.48	20.65
Pikrat		162° <sup>37)</sup> Methanol	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S · C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (434.4)	N 19.35	19.13

<sup>30)</sup> Aufarbeitung: Ausfällen d. Verb. mit Wasser aus Reaktionsgemisch.

<sup>31)</sup> Temp.: —10° bei Beginn der Reaktion, später Raumtemperatur.

<sup>32)</sup> Die Verbindung ist praktisch in allen Lösungsmitteln leichtlöslich.

<sup>33)</sup> Reaktionsbedingungen: 60 Min auf 120° erhitzen, umkrist. aus Ligroin.

<sup>34)</sup> Reaktionsbedingungen: 4 Stdn. auf 110° erhitzen.

<sup>35)</sup> Keine Depression mit authent. Verbindung.

<sup>36)</sup> Reaktionsbedingungen: 3 Stdn. auf 150° erhitzen, Rückstand mit Ligroin bei 70—80° auslaugen, eindampfen, in Methanol aufnehmen, mit Aktiv-Kohle behandeln und auf Eis gießen.

<sup>37)</sup> Misch-Schmp. mit Pikrat des Ausgangsmaterials gibt Depression von ca. 30°.

Tab. 4. 2-Alkylamino-pyrimidine

-pyrimidin	Darst.- Meth. Ausb. %	Schmp., umkristallisiert aus	Analyse	Ber.	Gef.
2-Äthylamino- (XIII a) <sup>16)</sup>	F	59° (Lit.: 50—51°)	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> (123.2)	N 34.12	34.23
Pikrat	75	Petroläther 160° (Lit. <sup>16)</sup> : 160—161°) Äthanol	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (352.3)	N 23.86	23.95
2-n-Propylamino- (XIII b)	F/78 E/63	19° Petroläther Tiefkühlung	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> (137.2)	N 30.63	29.76
Pikrat		148° (ab 139° Subl.) Methanol	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (366.3)	N 22.95	22.94
2-n-Butylamino- (XIII c) <sup>16)</sup>	F 69	—	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> (151.2)	N 27.79	27.61
Pikrat		126—127° Äthanol (Lit. <sup>16)</sup> : 126—127°)	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (380.3)	N 22.10	22.26
2-n-Dodecylamino- (XIII d)	F/78 E/63	49° Petroläther <sup>38)</sup> Tiefkühlung	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> (263.4)	N 15.95	16.02
Pikrat		109° Methanol	C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (492.6)	N 17.06	17.41
2-Allylamino- (XIII e)	E/56 F/79	flüssig	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> (135.2)	N 31.09	31.01
Pikrat		156—157° Methanol	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (364.3)	N 23.07	23.37
2-Benzylamino- (XIII f) <sup>39)</sup>	F 70	81° aus Methanol mit Wasser gefällt	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> (185.2)	N 22.69	22.65
Pikrat		157° Methanol/ Aceton (5 : 1)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (414.4)	N 20.29	20.27
2-Anisylamino- (XIII g) <sup>40)</sup>	F 80	109° Methanol/ Wasser (2 : 1)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O (215.3)	N 19.52	19.60
Pikrat		188—189° (ab 180° Subl.) Dioxan	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (444.4)	N 18.91	18.75

2-Methylamino-5-nitro-pyridin (XIV) entstand nach der allgemeinen Methode F in 80-proz. Ausb. Aus Wasser Schmp. 180°, Lit.<sup>18)</sup>: 181°.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (153.2) Ber. N 27.44 Gef. N 27.37

Pikrat: Gefällt aus Methanol, umkristallisiert aus Methanol/Wasser Schmp. 199°, Lit.<sup>18)</sup>: 200—201°.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O (382.3) Ber. N 21.99 Gef. N 22.04

<sup>38)</sup> Die Verbindung ist leicht löslich in Äthanol, kaum löslich in Wasser.

<sup>39)</sup> TAIZO MATSUKAWA, KENZO SHIRAKAWA und HAZIME KAWASAKI, J. pharmac. Soc. Japan 71, 895 [1951]; C. A. 46, 8122c [1952].

<sup>40)</sup> TAKEO NAITO, Japan. Pat. 4477 ('53); C. A. 49, 4729 g [1955].

## 3. Darstellung von Benzhydrylamino- und Tritylamino-heterocyclen

*Allgemeine Methode:* 0.02 Mol des zu alkylierenden *Amins* wurden mit 0.01 Mol (Methode H) bzw. 0.02 Mol (Methode J) des *Aralkylchlorides* in 10–20 ccm Benzol oder Toluol gelöst und einige Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. nahm man den Rückstand in Methanol auf, wozu oft viel Lösungsmittel notwendig ist, und goß auf Eis. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden in Benzol aufgenommen, über eine Aluminiumoxydsäule filtriert, erneut eingedampft und umkristallisiert.

Tab. 5. Benzhydrylamino- und Tritylamino-thiodiazole

-1.2.4-thiodiazol	Darst.- Meth. Ausb. %	Schmp., umkristallisiert aus	Analyse	Ber.	Gef.
5-Tritylamino- (Va)	H <sup>41)</sup> 40	214–215° Benzol	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S (343.5)	N 12.24	12.51
3-Methyl-5-tritylamino- (Vb)	H <sup>42)</sup> 81	181° Methanol	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S (357.5)	N 11.76	11.83
3-Phenyl-5-tritylamino- (Vc)	J <sup>43)</sup> 96	181° Aceton	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S (419.6)	N 10.02	9.97
3-Phenyl-5-benzhydryl- amino- (IVa)	J <sup>44)</sup> 85	108° Methanol	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S (343.5)	N 12.24	12.49
3-Phenyl-5-[methyl- benzhydryl-amino]- (IVb)	H <sup>45)</sup> 47	132° Ligroin <sup>46)</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S (357.5)	N 11.76	11.78

*2-Benzhydrylamino-pyrimidin:* Nach H (4 Stdn. in Toluol unter Rückfluß). Als Alkylierungsmittel wurde *Benzhydrylbromid* verwendet. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in Essigester und Ausfällen mit Petroläther. Die Verbindung ist gut löslich in Aceton, wenig in Methanol und Ligroin. Ausb. 64%, Schmp. 142°.

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub> (261.3) Ber. N 16.08 Gef. N 16.18

*Pikrat:* Aus Methanol. Schmp. 154° (ab 149° Subl.).

C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (490.5) Ber. N 17.14 Gef. N 17.05

*2-Tritylamino-4-tert.-butyl-thiazol (VII):* Nach Methode H (3 Stdn. in Benzol unter Rückfluß). Die Verbindung wurde umkristallisiert aus Methanol, dem eine Spur Wasser zugesetzt war. Ausb. 70% d. Th., Schmp. 143°.

C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>S (398.6) Ber. N 7.03 Gef. N 7.15

*5-Imino-4-phenacyl-1.2.4-thiodiazolin-hydrobromid (II):* 1 g *5-Amino-1.2.4-thiodiazol* (0.01 Mol) wurden mit 1.95 g *Bromacetophenon* (0.01 Mol) in 10 ccm absol. Äthanol gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Nach 15 Min. filtrierte man die abgeschiedenen Kristalle ab, erhitze die Lösung weitere 30 Min., filtrierte wieder ab und erwärmte nochmals 1 Stde. unter Rückfluß. Beim Kühlen schieden sich jetzt nur noch wenige Kristalle ab. Die vereinigten Rohprodukte wurden aus Methanol mit A-Kohle umkristallisiert. Die Verbindung ist schwer löslich

<sup>41)</sup> Reaktionsbedingungen: Toluol, 8 Stdn. Rückfluß.

<sup>42)</sup> Reaktionsbedingungen: Benzol, 15 Stdn. Rückfluß.

<sup>43)</sup> Reaktionsbedingungen: Toluol, 10 Stdn. Rückfluß.

<sup>44)</sup> Reaktionsbedingungen: Nitrobenzol, 10 Stdn. 100°, Nitrobenzol mit Wasserdampf abblasen.

<sup>45)</sup> Reaktionsbedingungen: Chlorbenzol, 15 Stdn. Rückfluß; es wurde hier Benzhydrylbromid eingesetzt.

<sup>46)</sup> Die Verbindung ist leicht löslich in Benzol und Essigester, wenig in Äther und Äthanol.

in Äthanol, etwas leichter in Methanol und gut in Wasser. Ausb. 1.5 g (50% d. Th.). Schmp. 235–238° (Zers.).

$C_{10}H_9N_3OS \cdot HBr$  (300.2) Ber. N 14.00 S 10.68 Gef. N 13.94 S 10.79

6-Phenyl-imidazo[1.2-d]1.2.4-thiodiazol (III): 1 g (0.003 Mol) II wurden in 25 ccm Wasser gelöst und 30 Min. gekocht. Hierbei schied sich ein Öl ab, das nach dem Abtrennen der wäßr. Phase in Methanol aufgenommen, mehrmals mit A-Kohle behandelt und mit Petroläther ausgefällt wurde. Die wieder ölig anfallende Substanz wurde in Aceton aufgenommen, woraus sie sich bei langsamem Eindunsten kristallin abschied. Die Verbindung ist sehr leicht löslich in Methanol, Äthanol, mäßig in Benzol und Aceton, unlöslich in Wasser. Ausb. 0.20 g (27% d. Th.), Schmp. 130–133°.

$C_{10}H_7N_3S$  (201.3) Ber. N 20.89 Gef. N 21.34

### III. Darstellung der mit $^{15}N$ markierten Verbindungen und deren Isotopenanalyse

2-Amino-pyrimidin-[2-amino- $^{15}N$ ] (XV): Das nach N. SPERBER und Mitarbb.<sup>47)</sup> hergestellte 2-Chlor-pyrimidin reinigten wir durch Filtrieren der benzolischen Lösung über eine Aluminiumoxyd-Säule.

400 mg 10-proz.  $(^{15}NH_4)_2SO_4$  wurden mit 600 mg gewöhnlichem Ammoniumsulfat, 2.5 g 2-Chlor-pyrimidin und 5 ccm Wasser in einem Bombenrohr eingefroren. Bei Tiefkühlung auf  $-70^\circ$  wurden 0.6 g NaOH zugesetzt und das Bombenrohr zugeschmolzen. Anschließend erwärmte man es in siedendem Wasser 4 Stdn., fror dann die Lösung erneut ein, öffnete das Bombenrohr, setzte 300 mg NaOH nach und schmolz wieder zu. Während dieser Operation wurde das Rohr ständig mit  $CO_2$ -Methanol gekühlt. Es wurde jetzt wieder 4 Stdn. in siedendem Wasser erhitzt, nach dem gleichen Verfahren wie oben 200 mg NaOH nachgesetzt und nochmals 4 Stdn. erwärmt. Den Bombenrohrinhalt überführte man sodann in einen Scheidetrichter, spülte das Rohr 3 mal mit je 2 ccm Wasser aus und säuerte die Lösung mit 1.5 ccm konz. Salzsäure (40-proz.) an. Mit 3 mal je 25 ccm Chloroform extrahierte man die überschüss. Chlorverbindung und das gebildete Hydroxypyrimidin. Nach Zugabe von 2.5 ccm 10*n* NaOH zur wäßr. Phase wurde das gebildete Aminopyrimidin durch 4maliges Ausschütteln mit je 25 ccm Chloroform extrahiert. Diese Chloroformextrakte passierten, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und auf 20 ccm eingeeengt, eine Aluminiumoxyd-Säule ( $\varnothing$  2 cm, Höhe 5 cm), die mit 50 ccm Chloroform nachgewaschen wurde. Man isolierte 1 g 2-Amino-pyrimidin.

2-Methylamino-pyrimidin-[1- $^{15}N$ ] (XVI): Das nach obiger Vorschrift erhaltene 2-Amino-pyrimidin (1 g) wurde mit 1.5 ccm Methyljodid in 5 ccm Äthanol gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung dekantierte man von den ausgeschiedenen Kristallen, wusch diese mit 1 ccm kaltem Äthanol (Schmp.  $247^\circ$ , Zers.), löste anschließend in 25 ccm 1*n* NaOH, erhitze 10 Min. auf dem Dampfbad und extrahierte nach dem Abkühlen 3 mal mit je 25 ccm Chloroform. Die vereinigten Chloroformextrakte passierten nach Trocknen und Einengen auf 20 ccm eine Aluminiumoxyd-Säule ( $\varnothing$  2 cm, Höhe 2 cm), die mit 50 ccm Chloroform nachgewaschen wurde. Der Trockenrückstand lieferte, 2 mal aus 5 ccm Ligroin umkristallisiert, 700 mg farblose Nadeln, Schmp.  $60^\circ$ .

2-Hydroxy-pyrimidin-[1- $^{15}N$ ] (XVII): 200 mg des markierten 2-Methylamino-pyrimidins wurden mit 5 ccm einer Lösung aus 6 g Natrium in 50 ccm Methanol und 5 ccm Wasser 12 Stdn. in einem Bombenrohr aus Duromax-Glas auf  $165^\circ$  erhitzt. Um vorzeitiges Auskristallisieren der so bereiteten übersättigten NaOH-Lösung zu vermeiden, müssen die verwendeten Reagentien und die Gefäße extrem sauber sein. Bombenrohre aus Jenaer Glas hielten obige Bedingungen nicht immer aus. Nach dem Erhitzen wurde das Rohr auf  $-70^\circ$  abgekühlt,

<sup>47)</sup> J. Amer. chem. Soc. 73, 5752 [1951].

geöffnet und bei dieser Temperatur mit 5*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> neutralisiert (pH 5–6). Den Inhalt überführte man sodann in einen 100-ccm-Kolben, spülte das Rohr 4mal mit je 5 ccm Wasser aus und dampfte die vereinigten Lösungen i. Vak. zur Trockne ein. Den Rückstand kochte man nach Zermörsern mit 50 ccm Essigester 30 Min. aus, filtrierte ab und ließ langsam erkalten. Mit der Mutterlauge der ausgeschiedenen Kristalle wurde der Filtrerrückstand nochmals 20 Min. ausgekocht, filtriert und das Filtrat der Kristallisation überlassen. Gesamtausb. 120 mg 2-Hydroxy-pyrimidin, Schmp. 179°.

Der beim Auskochen mit Essigester verbliebene Rückstand wurde mit Wasser gelöst, mit 4 g BaCl<sub>2</sub> versetzt und erneut zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde dann 2mal mit 20 ccm absol. Äthanol extrahiert, die äthanol. Lösung auf 10 ccm eingeengt und mit 50 ccm Äther versetzt. Die hierbei ausgefällte Verbindung wurde noch 2mal aus Äthanol/Äther umgefällt. Erhalten wurden so 33 mg *Methylamin-hydrochlorid*.

#### Isotopenanalyse der markierten Verbindungen

Die Herstellung der Proben für das Massenspektrometer folgte einer Vorschrift von P. F. HOLT und B. P. HUGHES<sup>48)</sup>. Die Verbrennungen dienten gleichzeitig der quantitativen Stickstoffbestimmung der zu untersuchenden Substanzen. Die Analysenergebnisse gibt Tab. 6. Das Gasprobegefäß für das Massenspektrometer wurde vor dem Einlassen des zu untersuchenden Stickstoffs auf 10<sup>-5</sup> Torr evakuiert, die Druckmessung erfolgte mit einer Pedding-Röhre. Das Azotometer war an seinem oberen Ende zu einer Kapillare ausgebildet, wodurch die Überführung des Gases in den Vakuumteil erleichtert wurde. Im übrigen war die Apparatur analog der von HOLT und HUGHES angegebenen. Für jede Gasprobe wurden ca. 20 mg der zu untersuchenden Substanz verbrannt. Die eigentliche Verbrennung erfolgte mit einer CuO-Füllung bei 640°.

Tab. 6. Ergebnisse der Isotopenanalyse

Substanzen	2-Hydroxy-pyrimidin (Test)	XV	XVII	CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> ·HCl
N % ber.	29.16	44.18	29.16	20.74
gef.	29.22	44.14	29.20	20.55
Masse 28 : 29	167 : 1.3	149 : 5.6	168 : 9.0	157 : 1.3
Atom-% <sup>15</sup> N	0.39	1.85	2.61	0.41

Aus dem Massenverhältnis sind die Atomprozente an <sup>15</sup>N berechnet nach der Formel

$$\text{Atomproz.} = \frac{100}{2R+1} ; R = \frac{M_{28}^{49)}}{M_{29}}$$

<sup>48)</sup> J. chem. Soc. [London] 1953, 1666; 1955, 95.

<sup>49)</sup> L. D. ABBOTT und M. J. DODSON, Analytic. Chem. 24, 1860 [1952].