

HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER und GERHARD SIMCHEN

Säureamid-Reaktionen, XL¹⁾

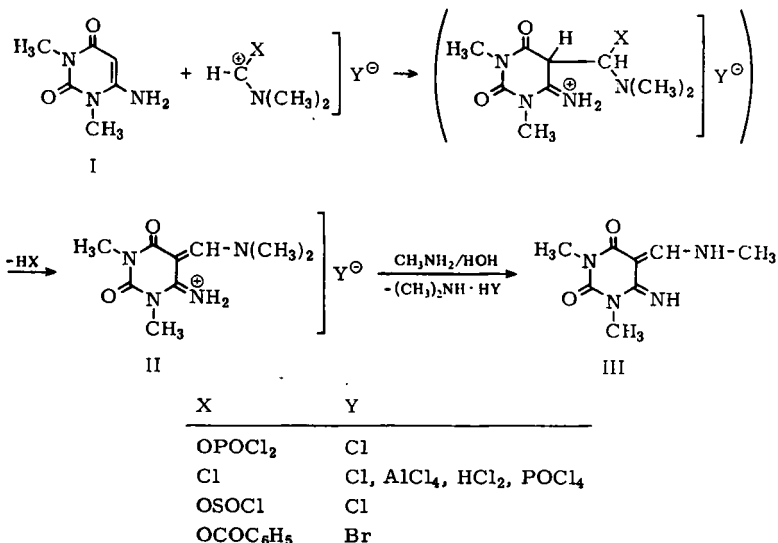
Vergleichende Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit von Carbonsäureamid-Komplexen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart
(Eingegangen am 18. Dezember 1963)

Die Reaktionsfähigkeit zahlreicher Carbonsäureamid-Komplexe gegenüber
4-Amino-1.3-dimethyl-uracil wird ermittelt.

Im Rahmen unserer Carbonsäureamid-Arbeiten berichteten wir u. a. über Struktur,
Synthese und Umsetzungen von Carbonsäureamid-Säurehalogenid- sowie Carbon-
säureamid-Dialkylsulfat-Komplexen²⁻⁵⁾.

Über die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit einiger Säureamid-Komplexe bei der
Umsetzung mit Dimethylanilin berichteten H. H. BOSSHARD und H. ZOLLINGER⁶⁾
(s. u.). Da hierbei Nebenreaktionen auftreten können, führten wir die Umsetzungen

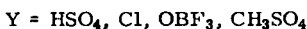
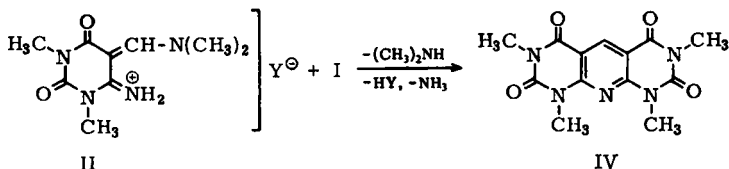


- 1) XXXIX. Mittell.: H. BREDERECK, R. GOMPPER, R. BANGERT und H. HERLINGER, Chem. Ber. 97, 827 [1964].
- 2) H. BREDERECK, R. GOMPPER, K. KLEMM und H. REMPFER, Chem. Ber. 92, 837 [1959].
- 3) H. BREDERECK und K. BREDERECK, Chem. Ber. 94, 2278 [1961].
- 4) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Angew. Chem. 73, 493 [1961]; 74, 353 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 331 [1962].
- 5) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. SIMCHEN, Chem. Ber. 96, 1350 [1963].
- 6) Helv. chim. Acta 42, 1659 [1959].

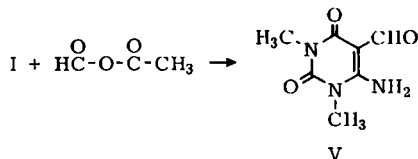
zahlreicher Säureamid-Komplexe mit 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) durch, wobei Substitution an C-5 erfolgt⁷⁾.

Ein Teil der Komplexe (Gruppe A) wurde in Chloroform, Benzol oder 1.2-Dichloräthan 15–30 Min. in der Regel bei Temperaturen zwischen -50° und $+25^{\circ}$ umgesetzt und das Reaktionsgemisch in eine wäßrige Methylamin-Lösung eingerührt. Das primär entstehende Salz II wird hierbei in chloroformlösliches 4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-4.5-dihydro-uracil (III) übergeführt.

Die Umsetzung der erst bei höheren Temperaturen reagierenden Komplexe (Gruppe B) erfolgte in Dichloräthan oder Dimethylformamid zwischen $+25^{\circ}$ und $+110^{\circ}$. Als einziges Reaktionsprodukt erhielten wir 1.3.7.9-Tetraoxo-2.4.6.8-tetramethyl-octa-hydro-dipyrimido[4.5-*b*:5.4-*e*]pyridin (IV)⁷⁾, das sich auf Grund seiner guten Löslichkeit in Chloroform leicht isolieren ließ. Wir nehmen an, daß als Primärprodukt wie bei den Umsetzungen mit den Komplexen der Gruppe A zunächst das Salz II entsteht, das mit noch vorhandenem I zu IV weiterreagiert.



Um das Reaktionsvermögen der Dimethylformamid-Komplexe mit dem eines „klassischen“ Formylierungsmittels vergleichen zu können, setzten wir auch Ameisensäure-essigsäure-anhydrid mit I in Dichloräthan um. Hierbei erhielten wir das in Aceton leicht lösliche 4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil (V)⁸⁾.



Alle Formylierungsmittel wurden in 30-proz. Überschuß eingesetzt und – soweit erforderlich – jeweils unmittelbar vor der Umsetzung hergestellt.

Um die erhaltenen Ausbeuten an 4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-4.5-dihydro-uracil (III) bzw. Dipyrimidopyridin IV bzw. 4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil (V) vergleichen zu können, arbeiteten wir mit gleichen Ausgangskonzentrationen an Formylierungsmitteln. Um trotz der unterschiedlichen Löslichkeit der Komplexe deren Reaktionsvermögen vergleichen zu können, führten wir die Reihenuntersuchungen in Lösungsmitteln durch, in denen sie entweder sehr leicht oder äußerst schwer löslich waren. Durch Vergleich der bei gleicher Temperatur und Konzentration in zwei verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Ausbeuten an Formylierungsprodukt ließ sich der spezifische Einfluß des Lösungsmittels auf die Ausbeute erfassen. Tab. 1 zeigt eine Übersicht über die Löslichkeit der Komplexe.

7) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und R. SAUTER, Chem. Ber. **95**, 2049 [1962].

8) W. PFLEIDERER und G. STRAUSS, Liebigs Ann. Chem. **612**, 173 [1958].

Tab. 1. Löslichkeiten verschiedener Dimethylformamid-Komplexe und des Ameisensäure-essigsäure-anhydrids

Komplex aus Dimethylformamid und	Lösungsmittel			Dimethyl- formamid
	Chloroform	Dichloräthan	Benzol	
<i>Gruppe A</i>				
Phosphoroxychlorid 2.9-11)	ll*)	ll	sl	ll
Phosgen ^{3, 12-14)}	ll	sl	sl	wl
Thionylchlorid ^{10, 12)}	ll	sl	sl	wl
Phosgen/Aluminiumchlorid ¹²⁾	sl	sl	sl	—
Phosgen/Chlorwasserstoff	ll	—	sl	—
Phosgen/Phosphoroxychlorid	ll	—	sl	—
Benzoylbromid ¹⁵⁾	ll	l	l	ll
<i>Gruppe B</i>				
Schwefelsäure	sl	sl	sl	ll
Chlorwasserstoff	—	sl	sl	ll
Bortrifluorid ¹⁶⁾	sl	sl	sl	ll
Dimethylsulfat	ll	ll	sl	ll
Ameisensäure-essigsäure- anhydrid	ll	ll	ll	Zers.

*) ll leicht löslich, l löslich, wl wenig löslich, sl schwer löslich, — nicht geprüft.

Obwohl die Komplexe der Gruppe A in Chloroform (ausgenommen Dimethylformamid-Phosgen/Aluminiumchlorid) leicht löslich und in Benzol (ausgenommen Dimethylformamid-Benzoylbromid) schwer löslich sind (s. Tab. 1), lassen sich diese beiden Lösungsmittel aus verschiedenen Gründen nicht bei allen aufgeführten Komplexen anwenden. Der Benzoylbromid-Komplex z. B. erfordert wegen seiner Dissoziation in Chloroform Dichloräthan als Lösungsmittel (s. Tab. 2a) und c).

Im Falle der in Chloroform schwer löslichen Komplexe der Gruppe B, dem Bortrifluorid- und Schwefelsäure-Komplex, wurde als Lösungsmittel mit guten Lösungseigenschaften Dimethylformamid gewählt; es läßt sich auch bei Dimethylformamid-Chlorwasserstoff und Dimethylformamid-Dimethylsulfat anwenden, bei Ameisensäure-essigsäure-anhydrid scheidet es wegen sofortiger Zersetzung des Komplexes aus.

Dichloräthan erwies sich bei niederen Temperaturen als geeignetes Lösungsmittel für die Komplexe Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid und -Benzoylbromid der Gruppe A, Dimethylformamid-Dimethylsulfat der Gruppe B sowie für Ameisensäure-essigsäure-anhydrid.

9) E. CAMPAIGNE und W. L. ARCHER, *Org. Syntheses* **33**, 27 [1953].

10) G. F. SMITH, *J. chem. Soc. [London]* **1954**, 3842.

11) R. M. SILVERSTEIN, E. E. RYSKIEWICZ, C. WILLARD und R. C. KOEHLER, *J. org. Chemistry* **20**, 668 [1955].

12) H. H. BOSSHARD, R. MORY, M. SCHMID und HCH. ZOLLINGER, *Helv. chim. Acta* **42**, 1653 [1959].

13) Z. ARNOLD und F. ŠORM, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **23**, 452 [1958].

14) Z. ARNOLD, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 4048 [1959].

15) H. K. HALL JR., *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2717 [1956]; **77**, 5993 [1955].

16) E. L. MUETTERTIES und E. G. ROCHOW, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 490 [1953].

Tab. 2—4 zeigen die bei verschiedenen Temperaturen erhaltenen bzw. berechneten Ausbeuten an Uracil III, Dipyrimidopyridin IV und Uracil V. Die in Tab. 3 vorgenommene Umrechnung der Ausbeuten an IV auf V geschieht, um sie mit den in Tab. 4 aufgeführten Ausbeuten an V vergleichen zu können; die Umrechnung ist zulässig, solange die Konzentration an Ausgangsuracil I während der ganzen Reaktionszeit genügend groß ist. Dies ist bei den relativ kleinen Ausbeuten an IV der Fall.

Tab. 2. Ausbeuten an 4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-4.5-dihydro-uracil (III) bei der Umsetzung von 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Komplexen der Gruppe A

Temp. °C	Reaktionszeit (Min.)	Komplex aus Dimethylformamid und	Ausb. an III (% d. Th.)
a) in Chloroform			
-50	30	POCl ₃	22
-25	30	POCl ₃	72
0	30	POCl ₃	94
-50	30	COCl ₂	26
-25	30	COCl ₂	83
0	30	COCl ₂	96
-50	30	SOCl ₂	15
-25	30	SOCl ₂	50
0	30	SOCl ₂	60
0	30	C ₆ H ₅ COBr	45
+40	30	C ₆ H ₅ COBr	42 *)
-50	30	COCl ₂ /POCl ₃	43
b) in Benzol			
0	30	COCl ₂	33
0	30	COCl ₂ /POCl ₃	55
0	30	COCl ₂ /HCl	52
0	30	COCl ₂ /AlCl ₃	5
30	30	COCl ₂ /AlCl ₃	42
0	30	C ₆ H ₅ COBr	22
40	30	C ₆ H ₅ COBr	80
c) in Dichloräthan			
0	30	POCl ₃	94
0	15	POCl ₃	75
0	15	C ₆ H ₅ COBr	30
10	15	C ₆ H ₅ COBr	50
20	8	C ₆ H ₅ COBr	46
20	15	C ₆ H ₅ COBr	85
25	6	C ₆ H ₅ COBr	43

*) Der Wert bei +40° zeigt die Dissoziation des Benzoylbromid-Komplexes in Chloroform.

Tab. 3. Ausbeuten an Tetramethyldipyrimidopyridin IV bei der Umsetzung von 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Komplexen der Gruppe B sowie aus den Ausbb. an IV berechnete Ausbb. an 4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil (V)

Temp. °C	Reaktionszeit	Komplex aus Dimethylformamid und	Ausbeuten (% d. Th.)	
			IV (gef.)	V (ber.)
a) in Dimethylformamid				
80	120 Min.	H ₂ SO ₄	8	4
80	30 Min.	H ₂ SO ₄		1
110	60 Min.	H ₂ SO ₄	37.4	19.6
110	30 Min.	H ₂ SO ₄		9.8
10	120 Min.	HCl	21.8	11.4
10	30 Min.	HCl		2.9
10	18 Std.	BF ₃	8.3	4.2
10	30 Min.	BF ₃		0.1
b) in Dichloräthan				
55	1 1/2 Std.	(CH ₃) ₂ SO ₄	19.5	10
70	30 Min.	(CH ₃) ₂ SO ₄	22.5	11.9
c) in Dimethylformamid				
70	60 Min.	(CH ₃) ₂ SO ₄	25.7	13.4
70	30 Min.	(CH ₃) ₂ SO ₄		6.7
80	30 Min.	(CH ₃) ₂ SO ₄	25.0	13.6

Tab. 4. Ausbeuten an 4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyl-uracil (V) bei der Umsetzung von 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid in Dichloräthan

Temp. °C	Reaktionszeit	Ausbeute an V (% d. Th.)	
		gef.	ber.
25	7 1/2 Std.	6.9	
25	6 Min.		0.092
35	3 Std.	5.8	
55	1 1/2 Std.	11.1	
70	1 1/2 Std.	23	

Zu Tab. 3 und 4: Die für 6 und 30 Min. Reaktionszeit angegebenen Ausbb. an V sind z. T. aus den bei längerer Reaktionszeit erhaltenen Ausbb. an IV bzw. V errechnet. Dabei wird vorausgesetzt, daß sich die Reaktionsgeschwindigkeit nicht wesentlich ändert.

Um nun aus den erhaltenen Ausbeuten ein Maß für die unterschiedliche Reaktionsfähigkeit der Komplexe zu bekommen, setzten wir die des Dimethylformamid-Phosgen-Komplexes in Chloroform und in Benzol bei allen Umsetzungstemperaturen willkürlich gleich 100. Aus den bei den Umsetzungen der Komplexe der Gruppe A erhaltenen Ausbeuten lassen sich dann Verhältniszahlen berechnen. Die Reaktionsfähigkeit des Ameisensäure-essigsäure-anhydrids in Dichloräthan ergibt sich aus dem Vergleich der Ausbeuten an Formylierungsprodukt V (Tab. 4) mit denen an III, erhalten mit Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid bzw. Dimethylformamid-Benzoylbromid in Dichloräthan (Tab. 2 c)).

Der Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex reagiert unterhalb von 50° außerordentlich langsam. Da andererseits die Komplexe der Gruppe A nur bei tieferen Temperaturen (i. allg. bei -50 bis +25°) umgesetzt werden können, ist ein direkter Vergleich mit diesen nicht möglich. Wir bestimmten die Reaktionsfähigkeit des Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplexes daher wie folgt:

Es wurden einmal verglichen die Ausbeuten an III bei der Umsetzung des Dimethylformamid-Benzoylbromid-Komplexes mit denen an V bei der Umsetzung des Ameisensäure-essigsäure-anhydrids jeweils in Dichloräthan bei 25°, zum anderen die jeweiligen Ausbeuten an V bei den Umsetzungen mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid bzw. Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex jeweils bei 55° in Dichloräthan.

Die Komplexe Dimethylformamid-Schwefelsäure, -Chlorwasserstoff und -Bortrifluorid können nur in Dimethylformamid und oberhalb von 70° umgesetzt werden (s. o.). Um sie mit den bisher beschriebenen Komplexen vergleichen zu können, mußte zumindest ein Komplex, dessen Verhältniszahl bereits ermittelt war, in Dimethylformamid bei höheren Temperaturen untersucht werden. Dafür kam nur der Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex in Frage, dessen Reaktionsfähigkeit in Dimethylformamid sich durch den Vergleich der Ausbeuten an Formylierungsprodukt in Dichloräthan und in Dimethylformamid bei 70° ergab.

Wir erhielten schließlich folgende Abstufungen in der Reaktionsfähigkeit der Dimethylformamid-Komplexe (Tab. 5):

Tab. 5. Relative Reaktionsfähigkeit der Dimethylformamid-Komplexe

Komplex aus Dimethyl- formamid und	in Chloroform			in Benzol	in Dichloräthan
	-50°	-25°	0°	0°	0°
COCl ₂ /POCl ₃	165	—	—	167	—
COCl ₂ /HCl	—	—	—	158	—
COCl ₂	100	100	100	100	—
POCl ₃	85	87	98	—	98
SOCl ₂	58	60	63	—	—
C ₆ H ₅ COBr	—	—	47	67*)	39
COCl ₂ /AlCl ₃	—	—	—	15	—
				in Dichloräthan	
				+25°	+35°
				+55°	+70°
Ameisensäure- essigsäure- anhydrid		8.2 × 10 ⁻²	8.2 × 10 ⁻²	8.2 × 10 ⁻²	
Dimethylformamid- Dimethylsulfat		—	—	7.4 × 10 ⁻²	7.4 × 10 ⁻²
Komplex aus Dimethylformamid und				in Dimethylformamid	
		+70°		+80°	+110°
(CH ₃) ₂ SO ₄		4.2 × 10 ⁻²		4.2 × 10 ⁻²	—
H ₂ SO ₄		—		3.1 × 10 ⁻³	3.1 × 10 ⁻²
HCl					9.2 × 10 ⁻⁴
BF ₃					3.2 × 10 ⁻⁵

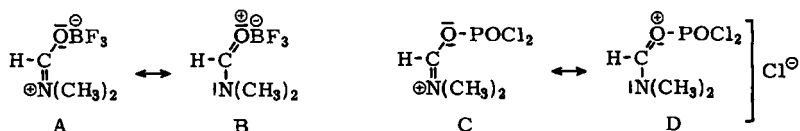
*) Nicht vergleichbar wegen unterschiedlicher Löslichkeit.

Aus den in Tab. 5 angegebenen Verhältniszahlen lassen sich nun die Bedingungen einer Formylierungsreaktion für die einzelnen Komponenten im jeweiligen Lösungsmittel abschätzen. Demnach sind die Komplexe der Gruppe A weitaus reaktionsfähiger als der Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex, dieser ist wiederum um Zehnerpotenzen reaktionsfähiger als das protonierte Dimethylformamid und der Komplex mit Bortrifluorid.

Bei den aus 1 Mol Dimethylformamid und 1 Mol Acylhalogenid erhaltenen Komplexen der Gruppe A, wie z. B. dem mit Phosgen, läßt sich durch Zugabe eines Komplexbildners (z. B. HCl oder Phosphoroxychlorid) die vorhandene Wechselwirkung zwischen dem Chlorid-Ion und dem Amidchlorid-Kation abschwächen, was eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit zur Folge hat (s. Tab. 5). In der Literatur sind Umsetzungen von Komplexen aus Dimethylformamid-Phosgen mit Dimethylanilin beschrieben, die zu ähnlichen Ausbeuten an *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (90–95%) führen¹⁷⁾, wie die in l. c.⁶⁾ beschriebenen Umsetzungen mit Dimethylformamid-Phosphoroxychlorid (85% d. Th.). Demgegenüber berichten H. H. BOSSHARD und H. ZOLLINGER⁶⁾, daß sie bei der Umsetzung der beiden Komplexe mit Dimethylanilin unterschiedliche Ausbeuten an *p*-Dimethylamino-benzaldehyd erhalten haben. Sie führen die scheinbar geringere Reaktionsfähigkeit des „Dimethylformamid-chlorids“ auf die „kovalente C–Cl-Bindung“ zurück. Da sie jedoch die Umsetzungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen durchgeführt haben, ist ihre Deutung nicht stichhaltig.

Ein von den übrigen Komplexen der Gruppe A abweichendes Verhalten zeigt der Benzoylbromid-Komplex. H. K. HALL¹⁵⁾ hatte bereits festgestellt, daß dieser Komplex bei Temperaturerhöhung in seine Ausgangskomponenten dissoziiert. K. KLEMM¹⁸⁾ führte diese Dissoziationsneigung auf die geringe Stabilität der O–CO-Bindung zurück, die sich auch bei unseren Versuchen in der Abhängigkeit der Ausbeute vom verwendeten Lösungsmittel bemerkbar machte: Während in Chloroform die Ausbeute an Uracil III mit steigender Temperatur etwas abnimmt, zeigt sie in Benzol eine starke Zunahme. In Dichloräthan konnte bis 25° keine Dissoziation festgestellt werden (Tab. 2). Die bei dieser Temperatur erhaltenen Ausbeuten lassen sich daher mit denen des Ameisensäure-essigsäure-anhydrids vergleichen.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die äußerst geringe Reaktionsfähigkeit des Dimethylformamid-Bortrifluorid-Komplexes. Ein Vergleich der Resonanzstrukturen mit denen des Phosphoroxychlorid-Komplexes zeigt folgendes:



In der mesomeren Form B wird die positive Ladung am Sauerstoff durch die benachbarte negative Ladung am Bor abgeschwächt, so daß sich die Energieniveaus von A und B nähern. Die Amidmesomerie des Dimethylformamids wird daher beim

¹⁷⁾ CIBA SOC. AN., Franz. Pat. 1181605 (v. 23. 8. 1957, ausg. 17. 6. 1959), C. 1962, 6214.

¹⁸⁾ Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1958.

Bortrifluorid-Komplex nur unwesentlich gestört, und das elektrophile Potential des Komplexes wird gegenüber dem des Dimethylformamids nicht wesentlich gesteigert. Beim Dimethylformamid-Phosphoroxchlorid-Komplex kann die positive Ladung am Sauerstoff in D nicht ausgeglichen werden, das Energieniveau von D liegt also höher als das von C, das elektrophile Potential dieses Komplexes ist gegenüber dem des Dimethylformamids erhöht.

Die Steigerung der Reaktionsfähigkeit des Dimethylformamids bei Zugabe starker, wasserfreier Säuren ist auf eine Protonierung am Carbonylsauerstoff zurückzuführen^{19,20}).

Aus den Werten der Tabelle 5 ergibt sich ferner, daß das mit Schwefelsäure protonierte Dimethylformamid stärker aktiviert ist als das mit Chlorwasserstoff. Zurückzuführen ist dieses Verhalten auf die größere Polarisierbarkeit des Chlorid-Ions²¹), die zu einer verstärkten Wechselwirkung mit dem Proton führt, so daß die OH-Bindung im Dimethylformamid-Chlorwasserstoff-Komplex bei erhöhter Temperatur den Charakter einer Wasserstoffbrückenbindung annimmt.

Die Tatsache, daß der Dimethylformamid-Chlorwasserstoff-Komplex unter Normalbedingungen kristallin ist, sich aber i. Vak. unzersetzt destillieren läßt²²), deutet darauf hin, daß ein Übergang von einer mehr ionogenen in eine Wasserstoffbrückenbindung vorliegt.

Aus Tab. 5 könnte man entnehmen, daß der Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex wegen seiner gegenüber den Komplexen der Gruppe A herabgesetzten Reaktionsfähigkeit zur Formylierung wenig geeignet wäre; er erreicht jedoch bei Temperaturen um 50° bereits die Reaktionsfähigkeit des Ameisensäure-essigsäureanhydrids. Von besonderem Interesse erscheint ferner, daß sich Äthanol hierbei als Reaktionsmedium eignet; die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier sogar größer als in Dimethylformamid (Tab. 6).

Tab. 6. Vergleich der Ausbb. an Dipyrimidopyridin IV bei der Umsetzung von Dimethylformamid-Dimethylsulfat mit 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) in Dimethylformamid bzw. Äthanol

Temp. °C	Reaktionszeit (Std.)	Molverhältnis I:Komplex	Ausb. an IV (% d. Th.) in	
			Äthanol	Dimethyl- formamid
50	2	1:3	40	27
70	1	1:3	80	50

¹⁹⁾ R. GOMPPER und P. ALTREUTHER, Z. analyt. Chem. **170**, 205 [1959].

²⁰⁾ M. I. HANSEN, Spectrochim. Acta [London] **17**, 475 [1961].

²¹⁾ J. O. EDWARDS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1819 [1956].

²²⁾ M. HALMOS und T. MOHÁCSI, Acta Univ. Szegediensis, Acta Phys. et Chem. **6**, 99 [1960], C. A. **55**, 25739 [1961].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Für die Umsetzungen wurde ein 100-ccm-Dreihalskolben mit Thermometer (teils für tiefe Temperaturen), Rührer und Tropftrichter verwendet; wenn erforderlich, wurde mit Methanol/Trockeneis gekühlt.

1. Umsetzung von 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Dimethylformamid/Phosphoroxychlorid

a) In Chloroform: 2.6 g (17 mMol) Phosphoroxychlorid in 7 ccm Chloroform läßt man innerhalb von 10 Min. zu 2.48 g (34 mMol) Dimethylformamid in 10 ccm Chloroform bei Raumtemperatur unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß tropfen, rührt 1 Stde. bei 25°, gibt 23 ccm Chloroform zu, kühlt auf die gewünschte Temperatur ab (s. bei den Ausbb.), fügt 2.1 g (13.5 mMol) I zu und rührt unter dauernder Kontrolle der Temperatur weitere 30 Min. Das Reaktionsgemisch wird in überschüss. 40-proz., wäbr., eisgekühlte Methylamin-Lösung eingegossen, vom Niederschlag abfiltriert, die wäbr. Phase abgetrennt und 2mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, das Chloroform wird i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit dem oben erhaltenen Niederschlag vereinigt und mit Chloroform extrahiert. Nach Abfiltrieren vom ungelösten I engt man das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand besteht aus reinem 4-Imino-1.3-dimethyl-5-methylaminomethylen-4.5-dihydro-uracil (III), Schmp. 219–221°. Ausbb. an III: bei 0° 2.5 g (94% d. Th.), bei –25° 1.92 g (72% d. Th.) und bei –50° 0.57 g (22% d. Th.).

$C_8H_{12}N_4O_2$ (196.2) Ber. C 48.97 H 6.15 N 28.56 Gef. C 48.60 H 5.91 N 28.52

b) In Dichloräthan: Mit 2.60 g (17 mMol) Phosphoroxychlorid in 7 ccm Dichloräthan, 2.48 g (34 mMol) Dimethylformamid in 10 ccm Dichloräthan, 2.10 g (13.5 mMol) I und 23 ccm Dichloräthan, wie unter a) beschrieben. Ausbb. bei 0°, 30 Min., 2.5 g III (94% d. Th.) und bei 0°, 15 Min., 1.98 g (75% d. Th.).

2. Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Phosgen

a) In Chloroform: Zu 2.48 g (34 mMol) Dimethylformamid in 9.8 ccm Chloroform läßt man 1.68 g (17 mMol) Phosgen in 7.2 ccm Chloroform bei 0° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 10 Min. tropfen, rührt 1 Stde. bei Raumtemperatur, gibt 23 ccm Chloroform zu, kühlt auf die gewünschte Temperatur ab, gibt 2.1 g (13.5 mMol) I zu, rührt unter dauernder Kontrolle der Temperatur weitere 30 Min. und arbeitet, wie unter 1. beschrieben, auf. Ausbb.: bei 0° 2.54 g III (96% d. Th.), bei –25° 2.20 g (83% d. Th.) und bei –50° 0.69 g (26% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

b) In Benzol: Aus 1.68 g (17 mMol) Phosgen in 20 ccm Benzol, 1.24 g (17 mMol) Dimethylformamid in 5 ccm Benzol, 2.1 g (13.5 mMol) I und 15 ccm Benzol erhält man nach Aufarbeiten, wie unter 2. a) beschrieben, bei 0° 0.88 g III (33% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 219–221°.

3. Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Thionylchlorid: Aus 2.02 g (17 mMol) Thionylchlorid in 7 ccm Chloroform, 2.48 g (34 mMol) Dimethylformamid in 10 ccm Chloroform erhält man nach 2stdg. Rühren bei Raumtemperatur die Komplexverbindung. Nach Zugabe von 2.10 g (13.5 mMol) I und 23 ccm Chloroform und Aufarbeiten, wie unter 2. a) beschrieben, erhält man bei 0° 1.59 g III (60% d. Th.), bei –25° 1.33 g (50% d. Th.) und bei –50° 0.40 g (15% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

4. Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Benzoylbromid

a) In Chloroform: Zu 2.48 g (34 mMol) Dimethylformamid in 10 ccm Chloroform läßt man 3.13 g (17 mMol) Benzoylbromid in 8 ccm Chloroform unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren tropfen, läßt 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen, gibt 22 ccm Chloroform zu und

2.1 g (13.5 mMol) *I* und arbeitet, wie unter 1. a) beschrieben, auf. Ausb. bei 0° 1.2 g *III* (45% d. Th.) und bei +40° 1.12 g (42% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

b) In Benzol: Aus 3.1 g (17 mMol) *Benzoylbromid* in 10 ccm Benzol, 2.48 g (34 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Benzol, 2.1 g (13.5 mMol) *I* und 25 ccm Benzol erhält man nach Aufarbeiten, wie unter 4. a) beschrieben, bei 0° 0.57 g *III* (22% d. Th.) und bei +40° 2.12 g (80% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

c) In Dichloräthan: Aus 3.1 g (17 mMol) *Benzoylbromid* in 10 ccm Dichloräthan, 2.48 g (34 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Dichloräthan, 2.1 g (13.5 mMol) *I* und 25 ccm Dichloräthan erhält man nach Aufarbeiten wie unter 4. a) bei 0°, 15 Min., 0.8 g *III* (30% d. Th.), bei +10°, 15 Min., 1.33 g (50% d. Th.), bei +20°, 15 Min., 2.25 g (85% d. Th.), bei +20°, 8 Min., 1.22 g (46% d. Th.) und bei +25°, 6 Min., 1.15 g (43% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

5. Umsetzung von *I* mit *Dimethylformamid*/*Phosgen*/*Phosphoroxchlorid*

a) In Chloroform: Bei 0° läßt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 10 Min. zu 1.24 g (17 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Chloroform 1.68 g (17 mMol) *Phosgen* in 20 ccm Chloroform tropfen, rührt 1 Stde. bei Raumtemperatur, gibt 2.6 g (17 mMol) *Phosphoroxchlorid* in 10 ccm Chloroform zu, rührt 30 Min. bei Raumtemperatur, fügt 5 ccm Chloroform und 2.1 g (13.5 mMol) *I* zu und arbeitet, wie unter 1. a) beschrieben, auf. Ausb. bei 0° 1.14 g *III* (43% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 219–221°.

b) In Benzol: Aus 1.68 g (17 mMol) *Phosgen* in 20 ccm Benzol, 1.24 g (17 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Benzol, 2.6 g (17 mMol) *Phosphoroxchlorid* in 10 ccm Benzol, 2.1 g (13.5 mMol) *I* und 5 ccm Benzol erhält man nach Aufarbeiten, wie unter 5. a) beschrieben, bei 0° 1.46 g *III* (55% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 219–221°.

6. Umsetzung von *I* mit *Dimethylformamid*/*Phosgen*/*Chlorwasserstoff*: 1.68 g (17 mMol) *Phosgen* in 20 ccm Benzol, 1.24 g (17 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Benzol, 0.62 g (17 mMol) *HCl* in 5 ccm Äther, 2.1 g (13.5 mMol) *I* und 10 ccm Benzol liefern nach Aufarbeiten, wie unter 5. a) beschrieben, bei 0° 1.39 g *III* (52% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 219–221°.

7. Umsetzung von *I* mit *Dimethylformamid*/*Phosgen*/*Aluminiumchlorid*: Zu 1.24 g (17 mMol) *Dimethylformamid* in 5 ccm Benzol läßt man 1.68 g (17 mMol) *Phosgen* in 20 ccm Benzol bei 0° unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß innerhalb von 10 Min. tropfen, rührt 1 Stde. bei Raumtemperatur, gibt 2.27 g (17 mMol) sublimiertes *Aluminiumchlorid* – in 15 ccm absol. Benzol aufgeschlämmt – zu, danach 2.10 g (13.5 mMol) *I* und arbeitet, wie unter 1. a) beschrieben, auf. Beim Auskochen der Rückstände mit Chloroform bleiben *Aluminiumhydroxyd* sowie nicht umgesetztes *I* zurück. Ausb. bei 0° 0.13 g *III* (5% d. Th.) und bei +30° 1.12 g (42% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. jeweils 219–221°.

8. Umsetzung von *I* mit *Dimethylformamid*/*Schwefelsäure*

a) 2.50 g (25.5 mMol) 98-proz. *Schwefelsäure* werden unter gelinder Kühlung in 58 ccm *Dimethylformamid* gelöst. Hierzu gibt man 3.00 g (19.4 mMol) *I*, rührt 120 Min. bei 80°, verdünnt mit Wasser unter Zusatz von *Kaliumhydrogencarbonat*, saugt das in der Kälte ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus Chloroform/Äthanol um. Ausb. 0.23 g (8% d. Th.) 1.3.7.9-Tetraoxo-2.4.6.8-tetramethyl-octahydro-dipyrimido[4.5-b:5.4-e]pyridin (IV), Schmp. und Misch-Schmp. 320° (Lit.⁷⁾: 319–320°.

b) 1.68 g (17 mMol) 98-proz. *Schwefelsäure* werden in 40 ccm *Dimethylformamid* gelöst und 2.1 g (13.5 mMol) *I* zugegeben. Es wird 60 Min. bei 110° gerührt. Nach Aufarbeiten, wie unter 8. a) beschrieben, erhält man 0.77 g *IV* (37.4% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 319–320°.

9. *Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Chlorwasserstoff*: Zu der Lösung von 0.62 g (17 mMol) *HCl* in 10 ccm Äther gibt man 40 ccm *Dimethylformamid*, destilliert den Äther ab, gibt 2.10 g (13.5 mMol) *I* hinzu und rührt 120 Min. bei 110°. Nach Aufarbeiten, wie unter 8. a) beschrieben, erhält man 0.445 g *IV* (21.8% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 320°.

10. *Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Bortrifluorid*: Man löst 9.45 g (67 mMol) *Dimethylformamid-Bortrifluorid-Komplex* in 150 ccm *Dimethylformamid*, gibt 8 g (52 mMol) *I* hinzu und rührt 18 Stdn. bei 110°. Nach Aufarbeiten, wie unter 8. a) beschrieben, Ausb. 0.646 g *IV* (8.3% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 320°.

11. *Umsetzung von I mit Dimethylformamid/Dimethylsulfat*

a) *In Dichloräthan*: Man löst 3.4 g (17 mMol) *Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex* in 40 ccm *Dichloräthan*, gibt 2.1 g (13.5 mMol) *I* hinzu und rührt die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Nach Aufarbeiten, wie unter 8. a) beschrieben, erhält man bei +55° nach 1 $\frac{1}{2}$ Stdn. 0.4 g *IV* (19.5% d. Th.) und bei +70°, 30 Min., 0.46 g (22.5% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 320°.

b) *In Dimethylformamid*: Zu 40 ccm *Dimethylformamid* gibt man 3.4 g (17 mMol) *Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex* sowie 2.1 g (13.5 mMol) *I* und rührt die angegebene Zeit bei der angegebenen Temperatur. Nach Aufarbeiten wie unter 8. a) Ausb. bei +70°, 60 Min., 0.53 g *IV* (25.7% d. Th.) und bei +80°, 30 Min., 0.513 g (25% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 320°.

c) *In Äthanol*: Man gibt zu 25 ccm Äthanol 7.7 g (38.5 mMol) *Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex* und 2.0 g (12.9 mMol) *I*, rührt bei der angegebenen Temperatur die angegebene Zeit und arbeitet, wie unter 8. a) beschrieben, auf. Ausb. bei +50°, 2 Stdn., 0.78 g *IV* (40% d. Th.) und bei +70°, 1 Stde., 1.57 g (80% d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 320°.

d) *In Dimethylformamid*: 20 ccm *Dimethylformamid*, 7.7 g (38.5 mMol) *Dimethylformamid-Dimethylsulfat-Komplex* und 2.0 g (12.9 mMol) *I* ergeben nach Rühren und Aufarbeiten wie unter 8. a) bei +50°, 2 Stdn., 0.53 g *IV* (27% d. Th.) und bei +70°, 1 Stde., 0.98 g (50% d. Th.).

12. *Umsetzung von I mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid*: Zur Lösung des *Anhydrids* in *Dichloräthan* gibt man *I*, rührt so lange, wie angegeben, gießt das Reaktionsgemisch in Wasser, schüttelt durch, saugt ab und engt das Filtrat i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit dem abgesaugten Niederschlag vereinigt, bei Raumtemperatur mit Aceton extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand besteht aus *4-Amino-1.3-dimethyl-5-formyluracil* (V), Schmp. und Misch-Schmp. 198° (Lit.⁸⁾: 194–196°). Ansätze und Ausbb.: Aus 8.0 g (52 mMol) *I* und 5.9 g (67 mMol) *Anhydrid* in 150 ccm *Dichloräthan* erhält man bei +25°, 7 $\frac{1}{2}$ Stdn., 0.66 g V (6.9% d. Th.) und bei +35°, 3 Stdn., 0.55 g (5.8% d. Th.). Aus 2.1 g (13.5 mMol) *I* und 1.5 g (17 mMol) *Anhydrid* in 40 ccm *Dichloräthan* Ausb. bei +55°, 1 $\frac{1}{2}$ Stdn., 0.275 g V (11.1% d. Th.) und bei +70°, 1 $\frac{1}{2}$ Stdn., 0.58 g (23% d. Th.).