

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

16. Synthesen mit Säure-amiden, insbesondere mit Formamid^{*)}

Von Professor Dr. H. BREDERECK, Dozent Dr. R. GOMPPER**), Dr. H. G. v. SCHUH**) und Dr. G. THEILIG**)
 Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

Dieser von der Redaktion erbetene Beitrag gibt einen Überblick über Synthesen mit Hilfe von Säure-amiden, insbesondere Formamid und verwandten Verbindungen wie N-substituierten Säureamiden, Thioformamid, Formamidin u. a., die wir in den vergangenen neun Jahren in unserem Stuttgarter Arbeitskreis entwickelt haben. Die Untersuchungen werden fortgesetzt. Carbonsäure-amide, vor allem Formamid, und ihre Derivate, wie N-substituierte Säureamide, Thioformamid, Amidine, eröffnen der präparativen Chemie neue Wege. Insbesondere sind sie zur Synthese heterocyclischer Verbindungen, wie Purin- und Xanthin-Derivaten, Imidazolen, Oxazolen, Pyrimidinen und 1.3.5-Triazininen gut geeignet. Oxazole lassen sich auch aus Acyloin-Derivaten und Ammonium-Salzen von Carbonsäuren in der betreffenden Säure als Lösungsmittel erhalten. Mit Alkylhalogeniden bildet Formamid, je nach der Struktur des Halogenids, N-Alkyl-formamide oder Alkylformiate. Mit Dimethylsulfat läßt sich Tris-formylaminomethan gewinnen, das Ausgangsverbindung weiterer Synthesen ist. Mannich-Basen reagieren mit Formamid zu β -Formylaminoketonen. Carbonsäureamid-Säurechlorid-Addukte können zur Darstellung von Amidinen Verwendung finden; bei mäßig erhöhter Temperatur erleiden sie Selbstkondensation zu β -Keto-carbonsäure-amiden. Diese Reaktionen sind Grundlage einer neuen α -Amino-chinolin-Synthese.

A. Einleitung

B. Synthesen in der Purin- und Pyrimidin-Reihe

1. Xanthin aus Harnsäure. Synthese von Coffein
2. 4.5-Diamino-pyrimidine und Säureamide
3. Thio-uramil und Formamid
4. Synthesen von (Coffein), Theophyllin und Theobromin
5. Vereinfachung der Traubesehen Xanthin-Synthese
6. Xanthin-Synthesen aus 5-Sulfamino-uracilen
7. Über eine C-Formylierung: 4-Amino-uracil \rightarrow 4-Amino-5-formyl-uracil
8. Dimethyl-barbitursäure und Säureamide

C. Säureamide und o-Phenylen-diamin

D. Formamid und Verbindungen mit einer —NH—CO—Gruppierung

E. Synthesen von Imidazolen

1. Aus Acyloinen
2. Aus α -Diketonen
3. Aus α -Amino-ketonen
4. Aus α -Halogen-ketonen
5. Aus Oxazolen
6. Synthese des Imidazols

F. Synthesen von Oxazolen

1. Aus Acyloin-estern und Ammonium-Salzen von Carbonsäuren
2. Aus Endiol-diestern und Ammonium-Salzen von Carbonsäuren
3. Aus α -Halogen-ketonen und Säureamiden

G. Synthese von Imidazolen und Oxazolen mit Hilfe von Formamidin

H. Synthesen von Pyrimidinen

1. 4.6-substituierte Pyrimidine
2. 4-substituierte Pyrimidine
3. 5- und 4.5-substituierte Pyrimidine
4. 2.4- und 2.4.6-substituierte Pyrimidine
5. Synthese des Pyrimidins
6. Reaktionen des Pyrimidins

I. Säureamide und Halogen-Verbindungen

1. Formamid und Halogen-Verbindungen
2. Höhere Säureamide und Verbindungen vom Typ des Triphenylmethyl-chlorids

J. Formamid und Verbindungen des Mannich-Typus

K. Thioformamid und Halogen-Verbindungen

L. Synthese von Tris-formylamino-methan

M. Reaktionen des Tris-formylamino-methans

N. Synthese einiger s-Triazine

O. Säureamid-Säurechlorid-Addukte u. ihre Verwendung zu Synthesen

1. Amidin-Synthesen
2. Selbstkondensation N,N-disubstituierter Carbonsäure-amide
3. Eine neue α -Amino-chinolin-Synthese

P. Umsetzungen mit Formamid in der Gasphase

1. Darstellung des Purins sowie eines Pyrimidin-Derivats
2. Umsetzungen mit Aceton und Methyl-äthyl-keton

Q. Arbeitsvorschriften

A. Einleitung

Durch Einwirkung von Enzym-Präparaten pflanzlicher Herkunft war uns 1938 eine Aufspaltung der Hefe-nucleinsäure bis zur Stufe der Nucleoside gelungen. Daraus konnten wir eine einfache und ergiebige Darstellungsmethode der Ribonucleoside, insbes. des Guanosins und

Adenosins, entwickeln¹⁾. Nach dieser Methode wurden viele Jahre hindurch Nucleoside, insbesondere das Adenosin, technisch dargestellt²⁾. Wenig später gelang uns eine chemische Aufspaltung der Hefe-nucleinsäure mit wäßrigem Pyridin³⁾. Die nun leicht zugänglichen Nucleoside dienten uns als Ausgangsstoffe für weitere Synthesen.

^{*)} 15. Mitteilung dieser Reihe: F. Korte u. K. H. Büchel, diese Ztschr. 71, 709 [1959].

^{**)} Meine Mitarbeiter Doz. Dr. R. Gompper, Dr. H. G. v. Schuh und Dr. G. Theilig haben entscheidenden Anteil an der Entwicklung dieses Gebietes gehabt. Darüber hinaus habe ich einer großen Zahl von Mitarbeitern zu danken, deren Namen in den jeweiligen Zitaten aufgeführt sind. — Brederbeck.

¹⁾ H. Brederbeck, in F. F. Nord u. R. Weidenhagen: Ergebnisse der Enzymforschung, Bd. VII, S. 105, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1938. — H. Brederbeck, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 408, 1013 [1938].

²⁾ H. Brederbeck, DRP. 649994 (Chem. Zbl. 1938 I, 127); DRP. 650847 (Chem. Zbl. 1938 I, 127).

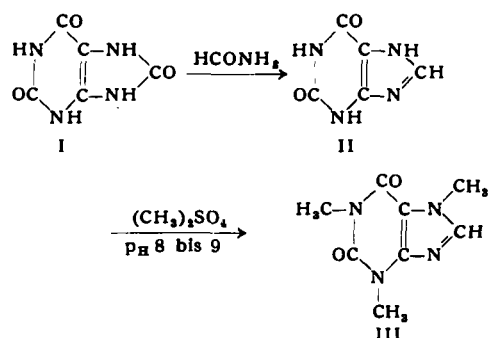
³⁾ H. Brederbeck, A. Martini u. F. Richter, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 694 [1941]; H. Brederbeck u. F. Richter, DRP. 693416 (Chem. Zbl. 1940 II, 2682).

Die bekannten pharmakologischen Eigenschaften der Methyl-xanthine (Coffein, Theophyllin, Theobromin) einerseits und der Nucleoside bzw. Nucleotide (Adenosin, Muskel-adenylsäure, Adenosin-triphosphorsäure) andererseits veranlaßten uns, die Darstellung methylierter Nucleoside und Nucleotide im Hinblick auf ihre eventuell zu erwartenden pharmakologischen Wirkungen in Angriff zu nehmen. Als Methylierungsmittel diente außer Diazomethan vor allem Dimethylsulfat. Damals stellten wir bei der Methylierung der Nucleoside fest, daß man mit Dimethylsulfat je nach dem p_H der Lösung verschiedene Methyl-Derivate erhält, und daß eine Vollmethylierung vorzugsweise im schwach alkalischen Medium eintritt⁴⁾. Die Methylierung von Xanthin nach dieser Methode lieferte Coffein-Ausbeuten von über 90%⁵⁾, während in stärker alkalischem Milieu das gebildete Coffein wieder aufgespalten wird. Diese glatte Coffein-Darstellung war Veranlassung, nach einer einfachen Xanthin-Darstellung zu suchen. 1942/43 konnten wir aus Harnsäure und Formamid in sehr guter Ausbeute Xanthin erhalten⁶⁾. Diese erste Berührung mit Formamid ließ uns bereits damals über die schon bekannten Reaktionen hinaus die besonderen Fähigkeiten dieser kleinen organischen Molekel errahnen. Die schwierigen Arbeitsverhältnisse der letzten Kriegsjahre, der Verlust aller für unsere Nucleinsäure-Arbeiten notwendigen Einrichtungen und die zunächst unzureichenden Arbeitsbedingungen der nach vierjähriger Unterbrechung wieder aufgenommenen Forschungsarbeiten, ließen damals die Nucleinsäure-Arbeiten gegenüber den mit einfachen Mitteln durchführbaren Formamid-Reaktionen — zunächst noch auf das Purin- und Pyrimidin-Gebiet beschränkt — zurücktreten.

B. Synthesen in der Purin- und Pyrimidin-Reihe

1. Xanthin aus Harnsäure. Synthese von Coffein

Erhitzt man Harnsäure (I) in Formamid, so entsteht in sehr guter Ausbeute Xanthin (II)⁵⁾. An Stelle von reiner Harnsäure kann man Schlangengexkremente verwenden. Da Xanthin glatt in Coffein (III) übergeführt werden kann⁵⁾ (s. o.), stellt dieses Verfahren die einfachste Coffein-Synthese dar.



Setzt man an Stelle von Harnsäure 1-Methyl-harnsäure⁶⁾, 3-Methylharnsäure oder 1,3-Dimethyl-harnsäure^{5,6)} ein, so erhält man 1-Methyl-, 3-Methyl- bzw. 1,3-Dimethyl-xanthin (= Theophyllin). Ebenso läßt sich, wenn auch mit schlechterer Ausbeute, 8-Thioharnsäure mit Formamid in Xanthin überführen⁶⁾. Keine Xanthine ergeben die Harnsäuren, die am N-7 bzw. N-9 eine Methyl-Gruppe tragen (7-Methyl-, 9-Methyl-, 1,3,7- und 1,3,9-Trimethyl-harnsäure⁶⁾). Die Reaktion beschränkt sich

⁴⁾ H. Brederick, diese Ztschr. 56, 328 [1943]; H. Brederick, H. Haas u. A. Martini, Chem. Ber. 81, 307 [1948].

⁵⁾ H. Brederick, diese Ztschr. 56, 328 [1943]; H. Brederick, H. G. v. Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950]; H. Brederick u. H. G. v. Schuh, DBP. 864870 (Chem. Zbl. 1956, 1384).

⁶⁾ W. Saum, Dissertation, T. H. Stuttgart 1959.

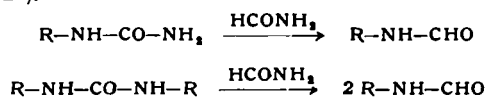
nicht auf Formamid; vielmehr kann man auch Formanilid verwenden, das allerdings geringere Ausbeuten liefert. Setzt man Harnsäure mit Acetamid um, so erhält man 8-Methyl-xanthin, mit Propionamid 8-Äthyl-xanthin⁵⁾.

Reaktionsmechanismus

Die zunächst naheliegende Annahme, daß durch die Formyl-Gruppe des Formamids die CO- bzw. COH-Gruppe in 8-Stellung zur CH-Gruppe reduziert wird, trifft nicht zu. Wie bereits erwähnt, geben Acetamid und Propionamid 8-alkyl-substituierte Xanthine. Da in diesen Säureamiden eine Sprengung zwischen der Alkyl- und der CONH_2 -Gruppe ausgeschlossen ist, muß das C-Atom 8 des gebildeten Xanthins der CONH_2 -Gruppe des Säureamids entstammen. Ganz analog ist das C-8 des aus Harnsäure resultierenden Xanthins das C der CONH_2 -Gruppe des Formamids. Durch die Säureamide wird mithin im Imidazolion-Ring der Harnsäure die $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ Gruppierung aufgespalten.

Über die Art der Aufspaltung geben u. a. folgende Versuche einen Hinweis:

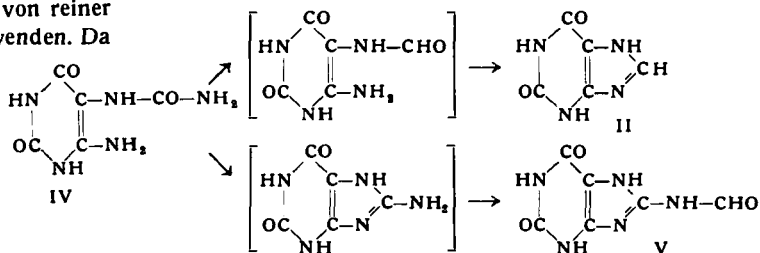
1. Mono- und disubstituierte Harnstoffe und Thioharnstoffe erleiden mit Formamid eine Aufspaltung zu N-substituierten Formamiden⁷⁾.



Im Reaktionsgemisch lassen sich außerdem Biuret und Cyanursäure nachweisen. Wir haben für unsere Versuche Mono- und Diphenyl-harnstoff, Mono- und Di-p-äthoxyphenyl-thioharnstoff sowie 5-Ureido-uracil eingesetzt. Aus letzterer Verbindung entsteht 5-Formylamino-uracil.

Ganz entsprechend entstehen bei Einwirkung von Acetamid auf substituierte Harnstoffe N-substituierte Acetamide (Acetylamine). Diese Versuche beweisen die Spaltbarkeit einer $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ Bindung durch Acylamide.

2. 4-Amino-5-ureido-uracil (IV) setzt sich mit Formamid um unter Bildung von Xanthin und 8-Formamino-xanthin (V)⁸⁾.



Da 8-Amino-xanthin mit Formamid kein Xanthin ergibt — es liegt bereits der Imidazolring vor — kann 4-Amino-5-ureido-uracil nicht Zwischenprodukt der annähernd quantitativ verlaufenden Xanthin-Bildung aus Harnsäure sein⁶⁾.

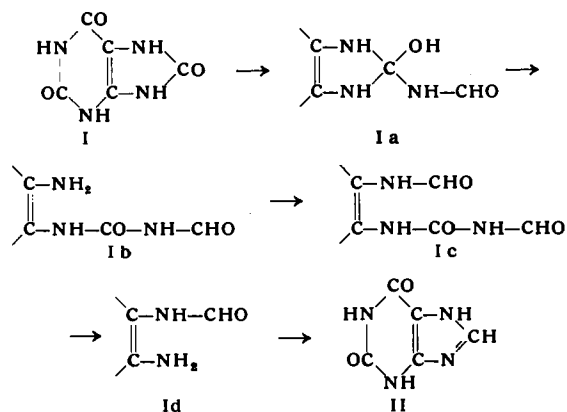
Somit ergibt sich für den Verlauf der Xanthin-Bildung aus Harnsäure die folgende Deutung (vgl. Formelschema S. 755): Der Angriff des Formamids erfolgt an der CO-Gruppe (C-8), entsprechend dem Primärschritt der Einwirkung von Formamid auf Ketone (Leuckart-Reaktion). Anschließend kommt es zur Spaltung der Carbinol-Verbindung Ia^{7a)} zwischen N-7 und C-8 und Formylierung der entstandenen Amino-Verbindung Ib. Die Ureid-Struktur am C-4 (Ic) zerfällt sodann sofort unter Ausbildung einer Amino-Gruppe (Id), die mit der Formyl-amino-Gruppe unter Wasser-Austritt und Bildung von Xanthin reagiert.

In Übereinstimmung mit diesem Reaktionsschema läßt sich bei rechtzeitiger Unterbrechung der Umsetzung von Harnsäure mit Acetamid 4-Amino-5-acetamino-uracil isolieren. Des weiteren kann bei der Umsetzung der 1-Methyl-

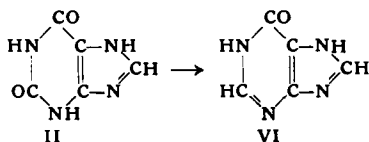
⁷⁾ G. Kolb, Diplomarbeit u. Dissertation, T. H. Stuttgart 1951 und 1953.

^{7a)} Vgl. H. Brederick, G. Kupsch u. H. Wieland, Chem. Ber. 91, 583 [1959].

harnsäure mit Formamid chromatographisch 1-Methyl-4-amino-5-formylamino-uracil (entsprechend Id) nachgewiesen werden⁶⁾.

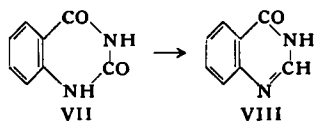


Es erhebt sich die Frage, ob die Umwandlung einer $-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}-$ Gruppierung innerhalb eines Imidazol-Ringes in eine $-\text{NH}\cdot\text{CH}=\text{N}-$ Gruppierung mittels Formamids auf die Harnsäure beschränkt ist oder ob auch andere Ringsysteme einer solchen Reaktion zugänglich sind. Die bisherigen, noch lückenhaften Versuche zeigten folgendes: Benzimidazol lässt sich mit Formamid nicht in Benzimidazol überführen. Xanthin, das in seinem Pyrimidin-Ring ebenfalls eine $-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}-$ Gruppierung besitzt, liefert bei der Umsetzung im Autoklaven (200°C) Hypoxanthin (VI)⁹⁾.



Unter ähnlichen Bedingungen lässt sich auch Harnsäure direkt in Hypoxanthin überführen⁹⁾. Durch die Entstehung von Zersetzungs- und definierten Umsetzungsprodukten aus dem Formamid allein (s. u.) ist jedoch die Abtrennung des gebildeten Hypoxanthins schwierig und verlustreich.

Die gleiche Anordnung wie Xanthin bzw. Harnsäure innerhalb des Pyrimidin-Ringes besitzt das 2,4-Dioxychinazolin (VII), das mit Formamid im Autoklaven in guter Ausbeute Chinazolin-(4) (VIII) liefert.

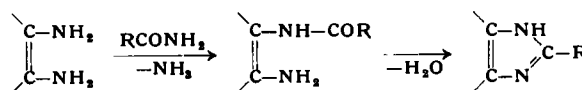


Das bisherige Versuchsmaterial reicht nicht aus, um zu erkennen, welche konstitutiven Voraussetzungen für das Gelingen der Formamid-Reaktion vorliegen müssen. Entscheidend dürfte sein, daß die Additionsbereitschaft der cyclischen $-\text{NH}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}-$ Gruppierung durch ihre Verknüpfung mit elektronenbeanspruchenden Gruppen (z. B. $\text{C}=\text{O}$) hinreichend groß ist. Außerdem dürfte wesentlich sein, daß die Ringsysteme vor und nach der „Reduktion“ quasi-aromatische Eigenschaften besitzen. Wir prüfen zur Zeit an weiteren Beispielen die Richtigkeit dieser Überlegungen.

2. 4,5-Diamino-pyrimidine und Säureamide

Die Isolierung bzw. der Nachweis von 4-Amino-5-acylamino-uracilen als Zwischenprodukte der Umwandlung von Harnsäuren in Xanthine läßt erwarten, daß o-Diamine

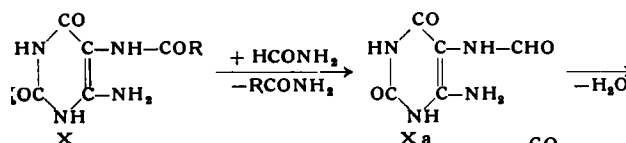
mit Formamid und darüber hinaus ganz allgemein mit Säureamiden einen Imidazol-Ringschluß geben.



Während die Umsetzung von o-Phenylen-diaminen mit Säureamiden zu Benzimidazolen schon lange bekannt ist¹⁰⁾, haben wir wohl erstmals (1942/43) diese Reaktion in der Pyrimidin-Reihe angewendet⁵⁾. 4,5-Diamino-uracil (IX) geht bereits bei kurzem Aufkochen mit Formamid in Xanthin⁶⁾ über. Seitdem sind von uns und von anderen Autoren zahlreiche Diamino-pyrimidine mit Formamid umgesetzt worden.

Mit Acetamid und Propionamid entstehen aus 4,5-Diamino-uracil bei längerer Reaktionsdauer 8-Methyl- bzw. 8-Äthyl-xanthin⁶⁾. Unterbricht man die Reaktion, so läßt sich als Zwischenprodukt 4-Amino-5-acetylamino- bzw. 4-Amino-5-propionylamino-uracil (X, $\text{R}=\text{CH}_3$ bzw. C_2H_5) isolieren.

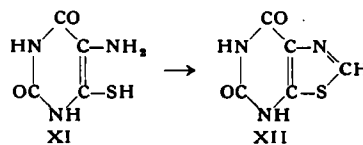
Setzt man ein 4-Amino-5-acylamino-uracil mit Formamid um, so entsteht Xanthin, wobei der Acylrest als Acylamid abgespalten wird¹¹⁾.



Läßt man ein 4-Amino-5-acylamino-uracil statt mit Formamid mit einem höheren Säureamid reagieren, so entsteht das diesem Amid entsprechende 8-Alkyl-xanthin. Ganz allgemein bestimmt bei der primär stattfindenden Umacylierung, unabhängig von der Natur der Acylgruppe an der 5-Amino-Gruppe, das im Überschuß zugesetzte Säureamid die Natur des sich bildenden 8-substituierten Xanthins¹¹⁾. Auf diese Umsetzung von Acylamino-uracilen haben wir neue Synthesen der Purin-alkaloide, vornehmlich Theobromin und Theophyllin, auf der Basis der Harnsäure aufgebaut (s. Kap. B 4).

3. Thio-uramil und Formamid

Thio-uramil (XI) reagiert mit Formamid in guten Ausbeuten zu 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo-[5,4-d]-pyrimidin (XII)¹²⁾.



Die durch Methylierung (Dimethylsulfat, p_{H} 8) erhaltene 1,3-Dimethyl-Verbindung ist ein S-Analogon des Theophyllins¹³⁾.

4. Synthesen von (Coffein), Theophyllin und Theobromin

Erhitzt man Harnsäure mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von Pyridin, so erhält man in guter Ausbeute eine im folgenden als „Triacetat“ bezeichnete Verbindung¹⁴⁾. Durch milde alkalische Verseifung oder durch Kochen mit Wasser gelingt die Abspaltung einer Acetylgruppe zu einem

⁶⁾ G. Scheuing u. W. Konz (C. H. Boehringer Sohn), DBP. 806670 (Chem. Zbl. 1951 II, 2080).

⁹⁾ H. Ilg, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1952; G. Scheuing u. W. Konz (C. H. Boehringer Sohn), DBP. 804210 (Chem. Zbl. 1951 II, 2662).

¹⁰⁾ St. v. Niemcewicz, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 3062 [1897].

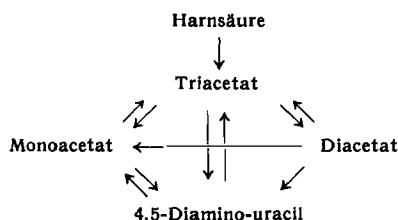
¹¹⁾ H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfeiderer u. G. Weber, Chem. Ber. 86, 333 [1953].

¹²⁾ E. Schieber, Dissertation, T. H. Stuttgart 1951.

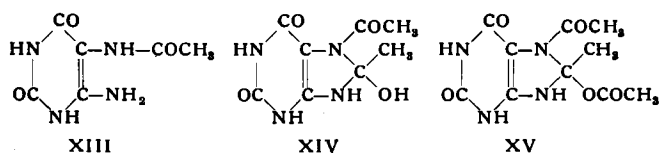
¹³⁾ H. Bredereck, I. Hennig u. W. Pfeiderer, Chem. Ber. 86, 321 [1953].

„Diacetat“, das mit Lauge in der Wärme eine weitere Acetylgruppe zum „Monoacetat“ abspaltet. Schließlich gelingt mit Alkali auch die Verseifung der letzten Acetylgruppe, wobei man dann 4.5-Diamino-uracil erhält.

Umgekehrt lassen sich die niederen Acetyl-Stufen wieder zu den höheren acetylieren. Die folgende vereinfachte Übersicht faßt das Ergebnis dieser Untersuchungen zusammen¹³⁾:



Das Monoacetat besitzt die Konstitution des 4-Amino-5-acetyl-amino-uracils (XIII), das Diacetat die des 8-Hydroxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purins (XIV) und schließlich das Triacetat die des 8-Acetoxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purins (XV).



Monoacetat und bei richtiger Temperaturführung (s. u.) auch Di- und Triacetat liefern bei kurzem Erwärmen mit Formamid Xanthin¹⁴⁾. Dabei werden sämtliche Acetylgruppen als Acetamid abgespalten. Verwendet man statt Formamid Acetamid, so wird aus den drei Acetaten jeweils 8-Methyl-xanthin erhalten.

Während das Monoacetat mit Formamid ein weitgehend reines, für weitere Umsetzungen geeignetes Xanthin liefert, entsteht aus dem Di- und Triacetat, abgesehen von Xanthin als Hauptprodukt, unter Essigsäure-Abspaltung gleichzeitig 8-Methyl-xanthin (ca. 10%), das die weitere Verarbeitung des Xanthins erschwert. Durch geeignete Temperaturführung (1 h bei 100 °C Badtemp., anschließend 30 min unter Rückfluß kochen) und Verwendung von NH₃-haltigem Formamid läßt sich jedoch die Bildung von 8-Methylxanthin ausschalten.

Die gleiche, eben besprochene Umsetzung mit Formamid kann man nun mit den 1- und 3-Stellung methylierten Acetaten vornehmen. Durch geeignete Methylierung lassen sich aus dem Monoacetat sowohl 3-Methyl- als auch 1.3-

Dimethyl-monoacetat darstellen¹¹⁾. Wesentlich ist, daß die Darstellung dieser Verbindungen mit sehr guten Ausbeuten (80–90%) auch direkt in einem Arbeitsgang aus dem Triacetat gelingt.

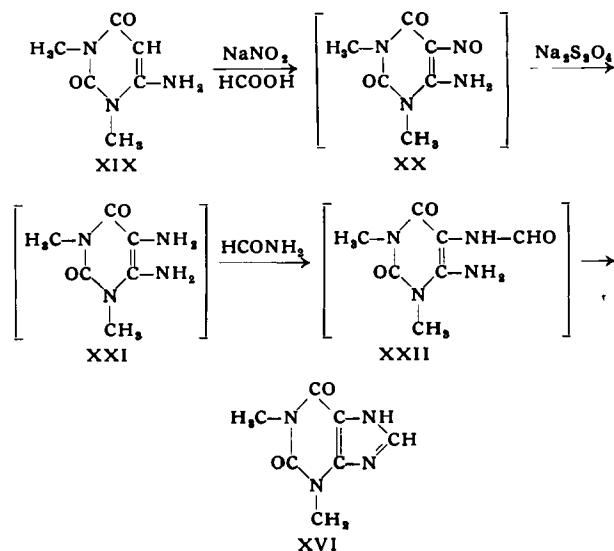
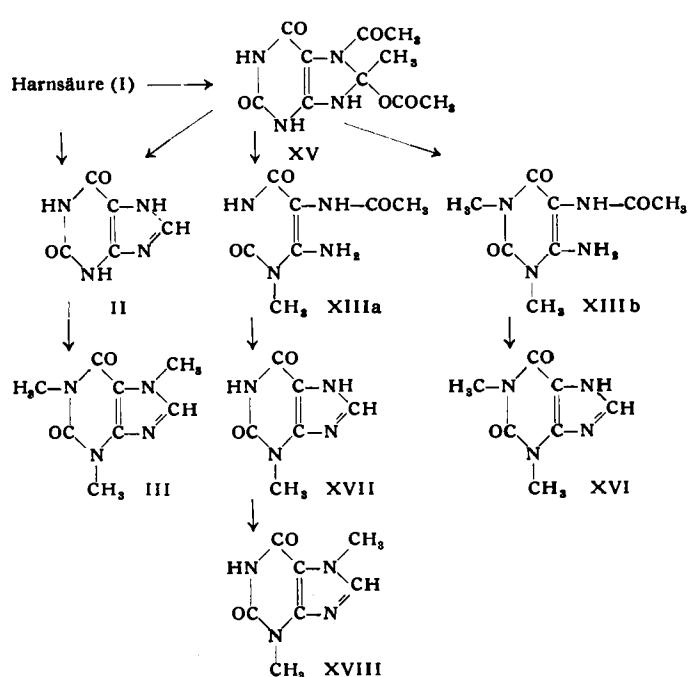
Das 1.3-Dimethyl-monoacetat (XIIIb) läßt sich durch Kochen mit Formamid direkt in Theophyllin (XVI), das 3-Methyl-monoacetat (XIIIa) in 3-Methyl-xanthin (XVII) überführen¹¹⁾. Letzteres gibt mit Dimethylsulfat (pH 7 bis 7,5) Theobromin (XVIII)¹¹⁾. Die Theophyllin-Darstellung läßt sich noch dadurch vereinfachen, daß man ausgehend vom Triacetat weder das Monoacetat noch das Dimethyl-monoacetat isoliert, sondern in einem Arbeitsgang auf Theophyllin aufarbeitet¹¹⁾. Das vorstehende Formelschema gibt die auf Harnsäure-Basis von uns entwickelten Synthesen von Coffein, Theobromin und Theophyllin wieder.

Die technische Durchführung dieser Synthesen wird dadurch verhindert, daß es zur Zeit nicht möglich ist, Harnsäure aus Guano preisgünstig herzustellen. Wir haben daher versucht, unsere Erfahrungen auf dem Formamid-Gebiet für eine Vereinfachung der vollsynthetischen Darstellung der Purinalkaloide einzusetzen.

5. Vereinfachung der Traubeschen Xanthin-Synthese

Die synthetische Herstellung von Xanthinen, insbesondere von Coffein, Theobromin und Theophyllin, geschieht heute im wesentlichen nach der Traubeschen Synthese. Danach wird das durch Kondensation erhaltene 4-Aminopyrimidin-Derivat zur 4-Amino-5-nitroso-Verbindung nitrosiert, diese dann, z. B. mit reduzierenden Schwefel-Verbindungen, reduziert, die 4.5-Diamino-Verbindung formyliert und der Ring geschlossen. Wir konnten diese Methode erheblich vereinfachen, indem wir ohne Isolierung der Zwischenprodukte in Formamid als Reaktionsmedium die 4-Amino-Verbindung (z. B. XIX, XXIII) mit Nitrit-Ameisensäure nitrosierten, anschließend durch wenig Dithionit (ca. 1/5 der theoretischen Menge) die 5-Nitroso-Verbindung (z. B. XX) reduzierten, die Diamino-Verbindung (z. B. XXI) formylierten (z. B. XXII) und den Ring zum Xanthin (z. B. XVI, XXIV) schlossen¹⁴⁾. Die Ausbeute an Xanthin (bezogen auf 4-Amino-uracil) beträgt 70 bis 75% die an Theophyllin (bezogen auf 1.3-Dimethyl-4-amino-uracil) 80 bis 85%. An den Beispielen der Synthesen von Theophyllin¹⁴⁾ und Adenin¹⁵⁾ sei der Weg formelmäßig wiedergegeben.

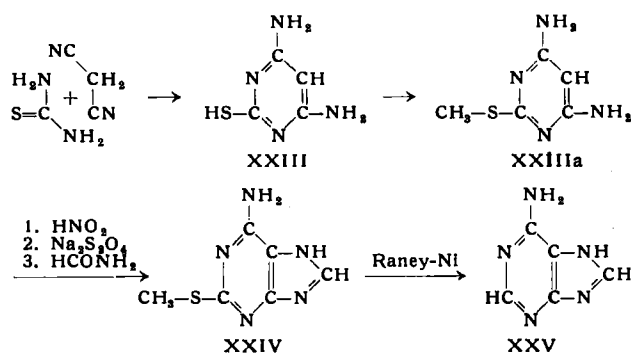
Synthese des Theophyllins (XVI):



¹⁴⁾ H. Brederick u. A. Edenhofer, Chem. Ber. 88, 1306 [1955]; G. Scheuing u. W. Konz (C. H. Boehringer Sohn), DBP. 834 105 (Chem. Zbl. 1953, 2005).

¹⁵⁾ W. Bauer, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1959; A. Stier, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1958.

Synthese des Adenins (XXV):

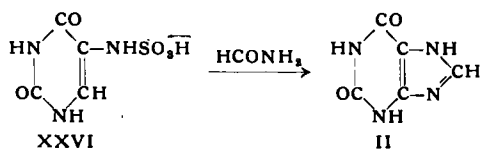


Auf diesem Wege sind in unserem Institut außer Xanthin, Theophyllin und Adenin auch Guanin und 2-Thioxanthin synthetisiert worden.

Die vorstehend beschriebene Synthese kann zwischen der 4-Amino-Verbindung und der Endstufe auf einzelnen Zwischenstufen unterbrochen werden. Nach der mit Dithionit vorgenommenen Reduktion (bei 80 °C) erfolgt anschließend durch das Formamid sofort die Formylierung. Kühlt man daher nach der Reduktion ab, so erhält man in guter Ausbeute jeweils die 4-Amino-5-formylamino-Verbindung (z. B. XXII). Daraus läßt sich die Formyl-Gruppe mit alkoholischer Salzsäure leicht abspalten und so die 4.5-Diamino-pyrimidin-Verbindung darstellen. Auf diesem Wege wurden 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil (XXI)¹⁴ sowie 2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin¹⁵ gewonnen, die zu Synthesen in der Pteridin-Reihe benutzt wurden.

6. Xanthin-Synthesen aus 5-Sulfamino-uracilen

Wenn auch die vorstehend beschriebenen vollsynthetischen Methoden mit ihrer breiten Anwendungsmöglichkeit die einfachsten und wirtschaftlichsten Verfahren sein dürften, so sei doch noch eine weitere Xanthin-Synthese mittels Säureamiden, vornehmlich ihrer besonderen Eigenart wegen, erwähnt. F. G. Fischer und Mitarbeiter¹⁷ erhielten aus dem durch Reduktion von 5-Nitro-uracil mittels Dithionits in alkalischer Lösung hergestellten 5-Sulfamino-uracil (XXVI)^{17a} mit Formamid Xanthin (Ausb. 80%) und mit Acetamid 8-Methylxanthin (80%) (zur Theorie vgl. 17)).



Entsprechend entsteht aus 3-Methyl-5-sulfamino-uracil mit Formamid 3-Methyl-xanthin (85%) und mit Acetamid 3.8-Dimethyl-xanthin (70%)¹⁴. Hingegen führt die Umsetzung des 1.3-Dimethyl-5-sulfamino-uracils mit Formamid nur zum 1.3-Dimethyl-5-formylamino-uracil, mit Acetamid zum 1.3-Dimethyl-5-acetamino-uracil; es wird also lediglich die Sulfo- gegen die Acyl-Gruppe ausgetauscht¹⁴. Die Beschäftigung mit dieser Reaktion führte uns zu einer weiteren spezifischen Reaktionsmöglichkeit des Formamids.

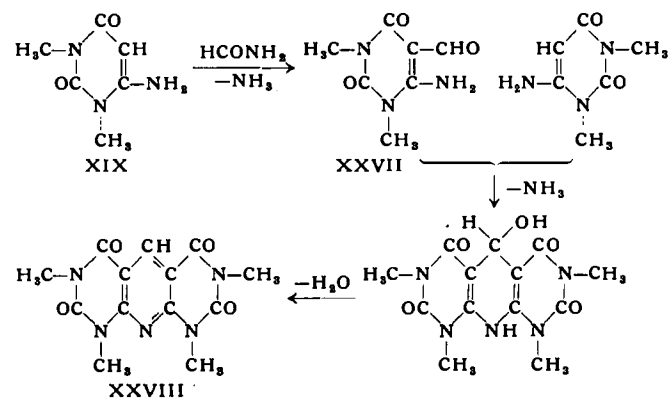
7. Über eine C-Formylierung:

4-Amino-uracil → 4-Amino-5-formyl-uracil

Im Anschluß an die Umsetzung der 5-Sulfamino-Verbindung versuchten wir, ein 4-Sulfamino-uracil herzustellen und mit Formamid umzusetzen. Durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf 4-Amino-uracil erhielten wir eine Ver-

bindung, die wir zunächst als 4-Sulfamino-uracil ansahen. Wir glaubten, hieraus mit Formamid das 4-Formyl-amino-uracil¹⁴) dargestellt zu haben und durch die Methylierung dieser Verbindung das 1.3-Dimethyl-4-formylamino-uracil, welches man aus 1.3-Dimethyl-4-amino-uracil mit Formamid oder Ameisensäure darstellen kann.

Nach neueren Versuchen handelt es sich jedoch bei dem angeblichen 1.3-Dimethyl-4-formylamino-uracil um das 2.4.6.8-Tetramethyl-1.3.7.9-tetra-oxo-octahydro-bipyrimido-[4.5-b,4'5'-e]-pyridin (XXVIII)¹⁸). Seine Entstehung aus dem 1.3-Dimethyl-4-amino-uracil (XIX) ist wie folgt zu deuten:



Primär erfolgt also eine C-Formylierung in 5-Stellung. In der Tat läßt sich aus dem Filtrat von XXVIII 1.3-Dimethyl-4-amino-5-formyl-uracil (XXVII) isolieren. Dieses setzt sich mit noch unverändertem 1.3-Dimethyl-4-amino-uracil unter Bildung von XXVIII weiter um.

Führt man die Reaktion von 1.3-Dimethyl-4-amino-uracil mit Formamid bei ca. 140 °C durch, so erhält man das 2.4-Dimethyl-1.3-dioxo-tetrahydro-pyrimido-[4.5-d]-pyrimidin.

Demnach dürfte es sich bei dem angeblichen 4-Formyl-amino-uracil um das nicht-methylierte Bipyrimido-pyridin-Derivat (Tetraoxo-octahydro-bipyrimido-pyridin) handeln und bei dem 4-Sulfamino-uracil um 4-Amino-uracil-5-sulfosäure. Bemerkenswert ist, daß die Formylierung nicht an der Amino-, sondern an der CH-Gruppe geschieht. Diese Reaktion wird jedoch verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die Amino-Gruppe einer vinylen-homologen Säureamid-Gruppierung angehört. Überraschend ist allerdings, daß am C-Atom 5 eine Formylierung und keine Kondensation zu einer Aminomethylen-Verbindung (s. u.) eintritt. Nach den anschließend zu besprechenden Umsetzungen der Dimethylbarbitursäure lag eine solche Reaktion durchaus im Bereich der Möglichkeit.

8. Dimethyl-barbitursäure und Säureamide

Wenn auch analoge Umsetzungen zu den in diesem Abschnitt beschriebenen Versuchen bereits bekannt waren, so seien doch unsere Ergebnisse kurz wiedergegeben, zumal einmal unsere Untersuchungen ursprünglich aus einer anderen Überlegung heraus angestellt wurden und sie zum anderen neue Reaktionsmöglichkeiten der Säureamide aufzeigen.

Wie weiter unten berichtet wird, lassen sich Ketone in einem Arbeitsgang in Formamid bromieren; durch Erhöhung der Temperatur kann das entstandene α-Bromketon mit überschüssigem Formamid in ein Imidazol überführt werden. Diese Reaktion übertrugen wir auf die Dimethyl-barbitursäure in der Erwartung, daß auch hier die Angliederung eines Imidazol-Ringes erfolgen würde¹⁹). Bei

¹⁴) W. Pfeiderer, Chem. Ber. 90, 2272 [1957].

¹⁷) F. G. Fischer, W. P. Neumann u. J. Roch, Chem. Ber. 85, 752 [1952].

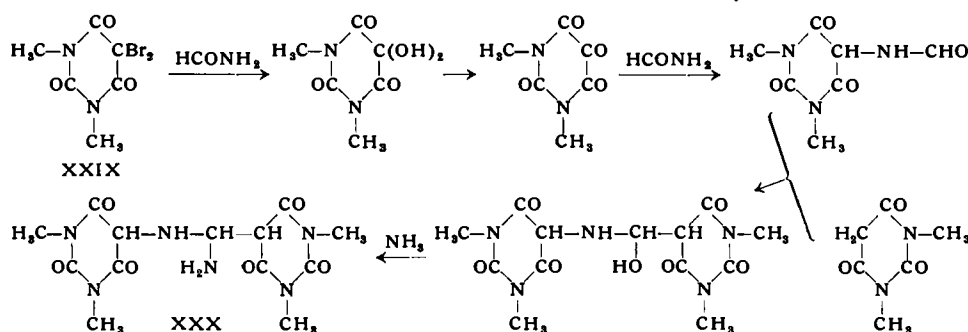
^{17a}) In dem zugehörigen Patent DBP. 927631 (Chem. Zbl. 1956, 1451) wird die Verbindung als 5-Amino-uracil-sulfonsäure-(4) formuliert.

¹⁸) H. Bredereck, W. Pfeiderer u. H. Fink, unveröffentl.

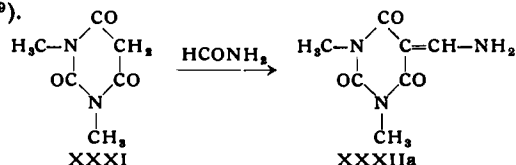
¹⁹) K. H. Popp, Dissertation, T. H. Stuttgart 1959.

der Umsetzung (170 °C) resultierte jedoch eine Verbindung, die wir vorerst als N,C-Bis[1.3-dimethylbarbituryl-(5)]-diaminomethan (XXX) ansehen, außerdem 5-Aminomethylen-1.3-dimethylbarbitursäure¹⁹⁾.

Ausgehend davon, daß zunächst teilweise Dibrom-dimethylbarbitursäure (XXIX) entsteht, kann man die Bildung von XXX durch folgendes Reaktionsschema deuten:

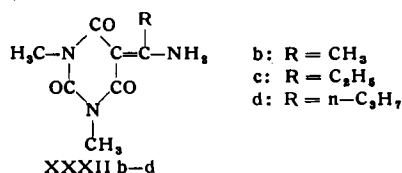


Die gleichzeitig gebildete Aminomethylen-Verbindung XXXIIa läßt sich in einfacher Reaktion auch direkt aus Dimethyl-barbitursäure (XXXI) und Formamid erhalten¹⁹⁾.

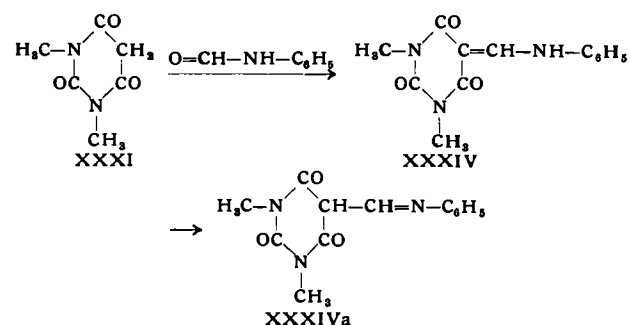
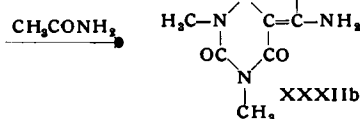
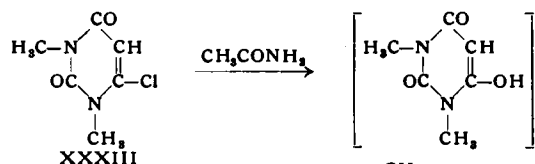


Barbitursäure war auf diese Weise bereits von P. Papini und R. Cimmarusti²⁰⁾ sowie von S. Hünig²¹⁾ umgesetzt worden.

Bei der Reaktion zwischen Dimethyl-barbitursäure und höheren Säureamiden entstehen die entsprechenden Aminomethylen-Verbindungen¹⁹⁾ XXXII b-d.



1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil (XXXIII) setzt sich mit Säureamiden zu den gleichen Aminomethylen-Verbindungen um¹⁹⁾:

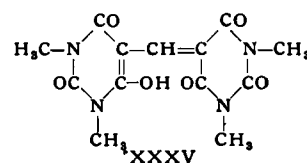


Diese Reaktion ordnet sich zwanglos in das Schema der Umsetzungen von Halogen-Verbindungen mit Säureamiden ein (s. u.). Setzt man Formanilid als N-substituiertes Amid mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure um, so entsteht die 5-Anilinomethylen-1.3-dimethyl-barbitursäure (XXXIV), die, wie das IR-Spektrum zeigt, wohl als Schiff'sche Base (XXXIVa) vorliegt¹⁹⁾. In gleicher Weise reagiert Barbitursäure²⁰⁾.

Bei der Umsetzung mit Dimethylformamid jedoch entsteht das Dimethylammonium-Salz der 1.3-Dimethyl-5-(1'-3'-dimethyl-barbituryl-5')-methylene-barbitursäure (XXXV)¹⁹⁾.

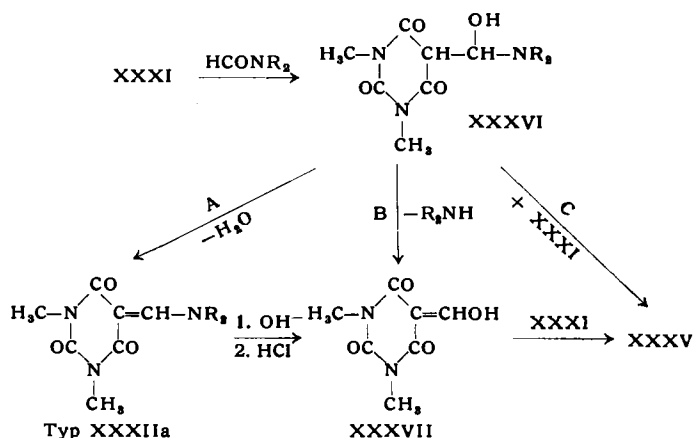
Auch hier hatte bereits Hünig²¹⁾ bei der Umsetzung mit Barbitursäure die entsprechende Verbindung erhalten.

Nimmt man als Primärschritt der Umsetzung von Säureamiden mit CH-aciden Verbindungen die Bildung des Additionsproduktes XXXVI an, so ist bemerkenswert, daß



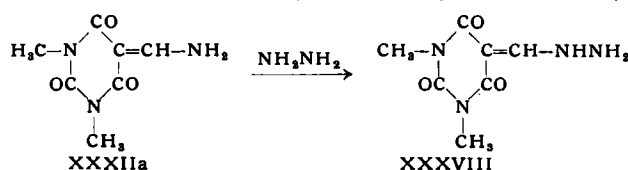
mit Formamid, Formanilid und höheren Säureamiden der Weg A (Abspaltung von Wasser), mit Dimethylformamid

der Weg B bzw. C beschritten wird. Für die Bildung von XXXV ist entweder der direkte Weg (C) oder der über die Hydroxymethylen-Verbindung XXXVII denkbar (s. u.).



Die 5-Aminomethylen-1.3-dimethylbarbitursäure (XXXIIa) ist wiederum zahlreichen Umsetzungen zugänglich. Z. B. entsteht mit Lauge unter NH₃-Abspaltung das Natriumsalz der 5-Hydroxymethylen-1.3-dimethylbarbitursäure (XXXVII), das beim Ansäuern über die tautomere 5-Formyl-Verbindung die Substanz XXXV gibt¹⁹⁾. Die Verbindung war bereits früher durch Kondensation von Dimethyl-barbitursäure mit Ameisensäure gewonnen worden²²⁾.

Weiterhin läßt sich die Amino-Gruppe der Aminomethylen-Verbindung gegen die Hydrazin-Gruppe austauschen¹⁹⁾.



Die Hydrazin-Verbindung XXXVIII ist wiederum zahlreichen Umsetzungen zugänglich¹⁹⁾.

²⁰⁾ P. Papini u. R. Cimmarusti, Gazz. chim. ital. 77, 142 [1947] (C. A. 42, 1285 e [1948]).

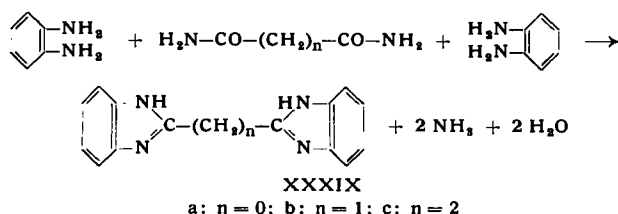
²¹⁾ S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. 574, 106 [1951].

²²⁾ H. Gysling u. G. Schwarzenbach, Helv. chim. Acta 32, 1484 [1949].

C. Säureamide und o-Phenylendiamin

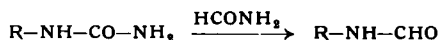
Im Anschluß an die Umsetzungen des 4,5-Diamino-uracils mit Säureamiden haben wir entsprechende Umsetzungen auch mit anderen 1,2-Diaminen vorgenommen. Reaktionen aromatischer o-Diamino-Verbindungen bzw. ihrer Hydrochloride mit Säureamiden waren bereits bekannt¹⁰⁾. Wir haben diese Versuche ergänzt durch Umsetzungen mit Dicarbonsäure-amiden^{23, 24)}.

o-Phenylendiamin ergibt beim Erhitzen mit Oxamid 2,2'-Di-benzimidazolyl (XXXIXa), mit Malonamid Di-benzimidazolyl-(2)-methan (XXXIXb) und mit Succinamid 1,2-Di-benzimidazolyl-(2)-äthan (XXXIXc)²⁴⁾.



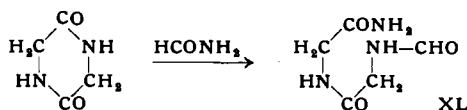
D. Formamid und Verbindungen mit einer —NH—CO—Gruppierung

Im Zusammenhang mit der Besprechung des Mechanismus der Reaktion Harnsäure → Xanthin wurde bereits die Umsetzung von mono- und disubstituierten Harnstoffen mit Formamid erwähnt, die unter Sprengung der CO—NH-Bindung zu Formylaminen verläuft. Es handelt sich dabei letztlich um eine Umacylierung, wobei der Carbaminyll-Rest gegen die Formyl-Gruppe ausgetauscht wird.



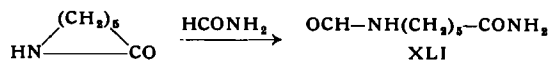
So entsteht aus Phenyl- und Diphenyl-harnstoff Formanilid, aus p-Tolyl-harnstoff p-Formtoluidid, aus α-Naphthyl-harnstoff α-Formnaphthalid²⁵⁾. Der bei der Reaktion gleichzeitig entstehende Harnstoff wird z. T. in Biuret und Cyanursäure umgewandelt.

Diketopiperazin reagiert mit Formamid bei 130 bis 145 °C, am besten unter Zusatz von etwas Wasser, in guter Ausbeute zum Formyl-glycylglycinamid (XL). Der Diketopiperazin-Ring wird also einseitig aufgespalten^{26, 29)}.



F. Micheel²⁷⁾ beobachtete bei der Umsetzung von Aminosäuren und Peptiden mit Formamid bzw. Formamid/Ameisensäure bei 60 °C lediglich eine N-Formylierung.

ε-Caprolactam ergibt unter Aufspaltung des Ringes in ebenfalls guter Ausbeute ε-Formylamino-capronamid (XLI)²⁸⁾.



Stabile Lactame, z. B. Dihydrocarbostyryl, und Butyrolacton lassen sich unter den gleichen Bedingungen nicht aufspalten²⁸⁾. Bei der Umsetzung des Polyamids aus Adipinsäure und Hexamethylendiamin (Ultramid A) entsteht ein Gemisch von Adipinsäure-diamid und N,N'-Diformyl-hexamethylendiamin, aus dem sich die beiden Verbindungen isolieren lassen²⁸⁾.

E. Synthesen von Imidazolen

1. Aus Acyloinen

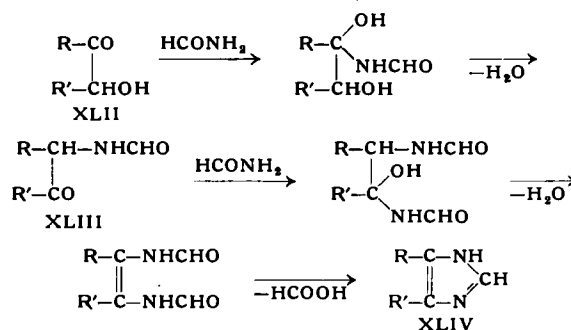
A. Novelli²⁹⁾ hatte Benzoin mit einem aus Ammoniumformiat durch Destillation dargestellten NH₃-haltigen Formamid umgesetzt und dabei Diphenyl-imidazol und als Nebenprodukt Pyrazin erhalten, dessen Entstehung sich aus dem im Formamid enthaltenen Ammoniak erklärt. Wir setzten eine große Zahl aliphatischer, aromatischer und heterocyclischer Acyloine mit Formamid bei 150 bis 180 °C um und erhielten in durchweg guten Ausbeuten 4,5-disubstituierte Imidazole³⁰⁾ (Tabelle 1).

Acyloin (XLII)	Imidazol (XLIV)	Ausb. %
Acetoin	4,5-Dimethyl-	55
Propionoin	4,5-Diäthyl-	67
n-Butyrolin	4,5-Di-n-propyl-	81
i-Butyrolin	4,5-Di-l-propyl-	85
n-Valeroin	4,5-Di-n-butyl-	72
i-Valeroin	4,5-Di-i-butyl-	61
n-Capronoin	4,5-Di-n-amy-	51
n-Oenanthin	4,5-Di-n-hexyl-	45
1,6-Diphenyl-propionoin ..	4,5-Bis-(β-phenyl-äthyl)-	66
Cyclodecanol-(1)-on-(2) (Sebacoïn)	4,5-Oktamethylen-	87
Cyclohexadecanol-(1)-on-(2) (Thapsoïn)	4,5-Tetradekamethylen-	91
Benzoin	4,5-Diphenyl-	91
Furoïn	4,5-Di-α-furyl-	89
p-Dimethylamino-benzoin	4(5)-(p-Dimethylamino-phenyl)-5(4)-phenyl-	62
α-Oxy-butyrophonon	4(5)-Phenyl-5(4)-äthyl-	70

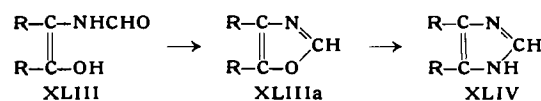
Tabelle 1. Imidazole aus Acyloinen und Formamid

Wie aus den Beispielen Sebacoïn und Thapsoïn hervorgeht, kann die —CH(OH)—CO— Gruppierung auch Bestandteil eines Makrorings sein, an den der Imidazol-Ring angegliedert wird.

Für die Bildung der Imidazole nehmen wir in Übereinstimmung mit Novelli²⁹⁾ folgenden Reaktionsweg an³⁰⁾:



Für die Richtigkeit dieses Schemas sprechen zwei experimentelle Beobachtungen: Einmal gelingt es, das Zwischenprodukt XLIII (α-Formamino-keton) zu isolieren und es mit Formamid in Imidazol überzuführen³¹⁾ (s. u.). Weiterhin kann der vom Formamino-keton ausgehende prinzipiell



noch mögliche Weg über ein Oxazol XLIIIa dadurch ausgeschlossen werden, daß α-Formamino-ketone beim Erhitzen ohne Kondensationsmittel nur in untergeordnetem Maße Oxazole geben, vor allem aber dadurch, daß Oxazole bei 150 °C nicht in Imidazole übergehen³²⁾ (s. u.).

²⁹⁾ G. Weber, Dissertation, T. H. Stuttgart 1950.

³⁰⁾ W. Kühnel, Dissertation, T. H. Stuttgart 1955.

³¹⁾ G. Kolb, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1951.

³²⁾ B. Steiner, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1953.

²⁷⁾ F. Micheel, Chem. Ber. 80, 37 [1947].

²⁸⁾ W. Reuter, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1954.

²⁹⁾ A. Novelli, An. Asoc. quim. argent. 27, 161 [1939] (Chem. Zbl. 1940 I, 3112).

³⁰⁾ H. Brederick u. G. Theilig, Chem. Ber. 86, 88 [1953].

³¹⁾ H. Brederick u. R. Gompfer, Chem. Ber. 87, 726 [1954].

³²⁾ G. Theilig, Chem. Ber. 86, 96 [1953].

2. Aus α -Diketonen

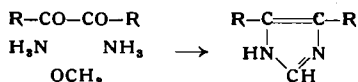
Da die substituierten Benzoinen häufig über die α -Diketone (= Benzile) hergestellt werden, prüften wir, ob man nicht direkt α -Diketone für die Imidazol-Synthese einsetzen kann. Die Bedeutung der direkten Umwandlung von α -Diketonen in Imidazole ergibt sich daraus, daß in der aromatischen Reihe die α -Hydroxy-ketone häufig auf direktem Wege schwieriger zugänglich sind als über die durch *Friedel-Crafts*-Reaktion mit Oxalylchlorid erhältlichen α -Diketone.

Bei der Einwirkung von Formamid und Formaldehyd auf ein Benzil bei 180 bis 200 °C entsteht in guter Ausbeute das entsprechende 4,5-disubstituierte Imidazol³³⁾ (Tabelle 2).

Benzil	Aldehyd	Imidazol	Ausb. %	Fp °C
Benzil	Paraformaldehyd	4,5-Diphenyl-	67	231
2,2'-Dichlor-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-(2'-chlor-phenyl)-	45	237
4,4'-Dibrom-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-(4'-brom-phenyl)-	42	261
4,4'-Dimethoxy-	Paraformaldehyd	4,5-Bis-(4'-methoxy-phenyl)-	52	184
Benzil	Benzaldehyd	2,4,5-Triphenyl-	61	274
4,4'-Dibrom-	Benzaldehyd	2-Phenyl-4,5-bis-(4'-brom-phenyl)-	36	297
Benzil	3,4-Dichlor-benzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-(3',4'-dichlor-phenyl)-	52	243
Benzil	2-Chlor-benzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-(2'-chlor-phenyl)-	20	192
Benzil	4-Diäthylamino-benzaldehyd	4,5-Diphenyl-2-(4'-diäthylamino-phenyl)-	27	250

Tabelle 2. Imidazole aus α -Diketonen, Aldehyden und Formamid

Formaldehyd wirkt dabei nicht, wie zuerst angenommen, als Reduktionsmittel; während der Umsetzung läßt sich kein α -Hydroxy-keton nachweisen. Die Bildung des Imidazols ist vielmehr in der Weise zu deuten, daß bei 180 bis 200 °C aus Formamid Ammoniak entsteht und nunmehr Diketon, Ammoniak und Formaldehyd das Imidazol liefern.



Bei Verwendung anderer Aldehyde an Stelle von Formaldehyd entstehen in 2-Stellung substituierte Imidazole (Tabelle 2).

Diese Synthese ähnelt mithin der bekannten Synthese nach *B. Radziszewski*³⁴⁾ aus α -Diketonen, Ammoniak und Aldehyden. Die letztere verläuft jedoch nicht einheitlich; unter der Einwirkung des Ammoniaks zerfällt das Diketon teilweise, so daß man schwer trennbare Gemische von di- und trisubstituierten Imidazolen erhält. Die Ausbeuten sind dementsprechend unbefriedigend. Der Vorteil unseres Verfahrens liegt darin, daß Ammoniak nur allmählich durch den Zerfall des Formamids zur Verfügung gestellt wird. Zudem ist unsere Reaktion bereits nach drei Stunden beendet, während nach *Radziszewski* mehrere Tage benötigt werden.

In Analogie zu der unten zu besprechenden Imidazol-Darstellung aus Isonitroso-Verbindungen und Formamid in Gegenwart von Reduktionsmitteln ließen sich auch Benzil und substituierte Benzile mit Formamid in Gegenwart von Ameisensäure/Natriumhydrogensulfid in Imidazole überführen^{34a)} (Tabelle 3).

Benzil	Imidazol	Ausb. %	Fp °C
Benzil	4,5-Diphenyl-	78	231
2,2'-Dichlor-	4,5-Bis-(2'-chlor-phenyl)-	40	237
4,4'-Dibrom-	4,5-Bis-(4'-brom-phenyl)-	36	261
4,4'-Diphenoxy-	4,5-Bis-(4'-phenoxy-phenyl)-	43	214
4,4'-Bis-phenylmercapto- ...	4,5-Bis-(4'-phenylmercapto-phenyl)-	33	174
2,2'-Dimethoxy-	4,5-Bis-(2'-methoxy-phenyl)-	57	193

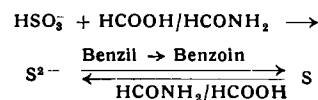
Tabelle 3. Imidazole aus α -Diketonen und Formamid in Gegenwart von $\text{NaHSO}_3/\text{HCOOH}$

³³⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. D. Hayer, Chem. Ber. 92, 338 [1959].

³⁴⁾ B. Radziszewski, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2706 [1882].

^{34a)} D. Hayer, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1955; H. Bredereck, R. Gompper u. D. Hayer, Chem. Ber. 92, 338 [1959]; G. G. Nova, M. De La Morena Clavel u. F. Marquez Achilla, An. Real. Soc. espan. Fisica Quim. 11, 633 [1955].

Die Reaktion verläuft über die Stufe des Benzoin; unterbricht man sie bald nach Zugabe des Reduktionsmittels, so isoliert man, ausgehend von Benzil, Benzoin in 95-proz. Ausbeute: Das Imidazol wird dann nach dem Mechanismus der Umsetzung eines α -Hydroxy-ketons mit Formamid (s. o.) gebildet. Als Reduktionsmittel erwiesen sich Natriumhydrogensulfid und Natriumdithionit am geeignetsten. Zusammen mit Formamid/Ameisensäure genügen bereits 5 bis 20 % der äquimolaren Menge an Schwefel-Verbindung. Diese „katalytische“ Wirkung des Hydrogensulfits beruht auf einer Reduktion durch Formamid/Ameisensäure zum Sulfid, das die Reduktion des Benzils zum Benzoin bewirkt und dabei selbst zu elementarem Schwefel oxidiert wird. Dieser wird durch Formamid / Ameisensäure erneut zum Sulfid reduziert:



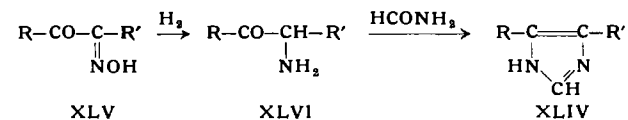
Dementsprechend erhält man auch mit elementarem Schwefel oder Natrium- bzw. Kaliumsulfid an Stelle von Hydrogensulfid gute Ausbeuten an Imidazol. Das Gemisch Formamid / Ameisensäure vermag

auch allein das Diketon zu reduzieren; die Ausbeuten betragen dann jedoch nur 20 bis 30 %.

3. Aus α -Amino-ketonen

Nachdem es gelungen war, α -Formamino-keton als Zwischenprodukt der Imidazol-Synthese aus α -Hydroxy-keton und Formamid nachzuweisen, konnten wir unter bestimmten Reaktionsbedingungen mehrere α -Hydroxy-ketone (Propionoin Butyrolin, Benzoin) in Ausbeuten von ca. 50 % mit Formamid in die entsprechenden α -Formamino-ketone umwandeln³¹⁾.

Die bereits kurz geschilderte Überführung von α -Amino-ketonen mit Formamid in Imidazole verläuft sehr gut. Desylamin z. B. liefert 4,5-Diphenyl-imidazol in 90 % Ausbeute³⁰⁾. Vorteilhaft ist, daß man anstelle der schwer zugänglichen α -Amino-ketone (XLVI) ihre präparative Vorstufe, die α -Isonitroso-ketone (XLV), einsetzen kann. Dazu werden die Isonitroso-ketone in Formamid bei 70 bis 100 °C reduziert und sodann bei höherer Temperatur der Imidazol-Ring geschlossen. Als Reduktionsmittel lassen sich Wasserstoff und Platinoxid oder Natriumhydrogensulfid (in katalytischer Menge) verwenden.



4. Aus α -Halogen-ketonen

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Imidazolen bietet die Verwendung von α -Halogenketonen. Diese Methode gestattet es, zum Unterschied von der Reaktion mit α -Hydroxy-ketonen bzw. α -Diketonen, auch 4(5)-monosubstituierte Imidazole herzustellen³⁰⁾. Ferner läßt sich nach dieser Methode an cycloaliphatische α -Halogenketone der Imidazol-Ring anellieren³⁵⁾. In Tabelle 4 (s. S. 761) sind die von uns nach dieser Methode hergestellten Imidazole aufgeführt.

³⁵⁾ K. Ockewitz, Dissertation, T. H. Stuttgart 1956.

α -Halogen-keton	Imidazol	Fp °C	Ausb. %
ω -Brom-acetophenon	4(5)-Phenyl-	128	90
α -Brom-l-valerophenon	4(5)-Phenyl-5(4)-iso-propyl-	200	69
α -Brom-dl-n-propyl-keton ..	4(5)-Äthyl-5(4)-n-propyl	162	49
	(Hydrochlorid)		
3-Brom-butanon	4,5-Dimethyl-imidazol	265	47
	+	(Hydrochlorid)	
	4,5-Dimethyl-oxazol	—	22
m-Nitro- ω -brom-aceto-phenon	4(5)-(m-Nitro-phenyl)-	224	72
p-Methoxy- ω -brom-aceto-phenon	4(5)-(p-Methoxy-phenyl)-	137	62
α -Chlor-cyclohexanon	4,5,6,7-Tetrahydro-benz- (= 4,5-Cyclo-tetramethylen-)	149	63
α -Chlor-cycloheptanon	4,5-Cyclo-pentamethylen-	202	85
α -Chlor-cyclooctanon	4,5-Cyclo-hexamethylen-	166	70

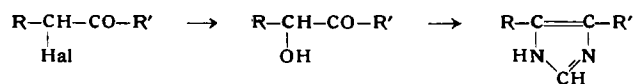
Tabelle 4. Imidazole aus α -Halogen-ketonen und Formamid

Eine wesentliche Vereinfachung dieses Verfahrens besteht darin, die Ketone in Formamid zu bromieren und die entstandenen α -Bromketone, ohne sie zu isolieren, durch Erhitzen mit überschüssigem Formamid in die Imidazole überzuführen.

Keton	Imidazol	Ausb. %
Acetophenon	4(5)-Phenyl-	61
Propiophenon	4(5)-Phenyl-5(4)-methyl-	80
Butyrophenon	4(5)-Phenyl-5(4)-äthyl-	81,5
Methyl-benzyl-keton	4(5)-Phenyl-5(4)-methyl-	43
Desoxybenzoin	4,5-Diphenyl-	67

Tabelle 5. Imidazole aus Ketonen, Brom und Formamid

Der Primärschritt der Imidazol-Bildung aus α -Halogen-ketonen besteht im Austausch des Halogens gegen eine OH-Gruppe (s. u.); anschließend setzt sich das α -Hydroxy-keton in der oben geschilderten Weise zum Imidazol um.



Die beschriebenen Imidazol-Synthesen verlaufen nur mit Formamid, jedoch nicht mit höheren Säureamiden.

5. Aus Oxazolen

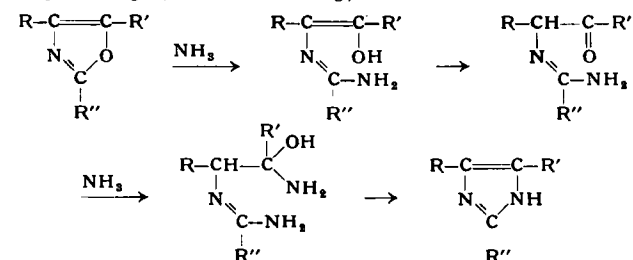
F. O. Blümlein³⁶⁾ und M. Lewy³⁷⁾ hatten aus ω -Brom-acetophenon und der doppelt molaren Menge Formamid bei 130 °C in geringer Ausbeute 4-Phenyl-oxazol erhalten. Nachdem wir ebenfalls aus ω -Brom-acetophenon und Formamid bei 150 bis 180 °C mit 90 % Ausbeute 4(5)-Phenyl-imidazol erhalten hatten, lag die Vermutung nahe, daß Oxazole ein Zwischenprodukt der Imidazol-Synthese darstellen. Diese Vermutung hat sich allerdings als nicht richtig erwiesen.

Wir fanden, daß sich Oxazole durch Erhitzen in Formamid auf 180 bis 190 °C oder durch Umsetzung mit Formamid/Ammoniak im Autoklaven in Imidazole überführen lassen^{38, 39)}. Da sich Oxazole nach zahlreichen Verfahren (s. Abschnitt F) darstellen lassen, bedeutet diese Methode eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Imidazolen. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 90 %. Die Methode versagte bisher nur im Falle des Benzoxazols und des 2,4,5-Triäthyl-oxazols. Das letztere erleidet infolge der energischen Reaktionsbedingungen Zersetzung. Die Umwandlung von Oxazolen in Imidazole ist daher, soweit die Oxazole selbst beständig sind, prinzipiell in allen Fällen möglich.

Der Ersatz des Oxazol-Sauerstoffs durch die NH-Gruppe setzt als ersten Schritt eine Ringöffnung voraus. Diese kann sowohl ammonolytisch (durch das beim Sieden des Formamids freierwer-

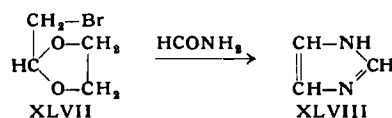
dende bzw. das dem Reaktionsansatz zugesetzte Ammoniak) als auch hydrolytisch (Formamid enthält stets geringe Mengen Wasser, außerdem wird bei der Reaktion Wasser frei) formuliert werden. Bereits früher sind mit Hilfe von alkoholischem Ammoniak bzw. alkoholischem Anilin im Einschlußrohr bei Temperaturen bis 300 °C einige Oxazole in Imidazole übergeführt worden³⁹⁾. Soweit vergleichbare Ausbeute-Angaben vorliegen, sind sie nach der Formamid-Methode wesentlich höher. Beim letzteren Verfahren spielt sicher nicht allein die ammonolytische Spaltung eine Rolle. Das geht schon daraus hervor, daß 2,4,5-Triphenyl-oxazol mit Ammoniak im Autoklaven bei 210 °C unverändert bleibt, bei Anwesenheit von Formamid

jedoch mit 85 % Ausbeute Triphenyl-imidazol liefert. Formamid scheint einerseits durch Bildung von Ameisensäure eine Salzbildung mit dem Oxazol zu ermöglichen (quartäre Oxazolium-Salze lassen sich wesentlich leichter in substituierte Imidazole umwandeln als die freien Oxazole^{39a)}), andererseits stellt es durch den Zerfall in Ammoniak gleichzeitig das nucleophile Agens zur Verfügung. Hinzu kommen die Eigenschaften des Formamids als Lösungs- und Kondensationsmittel. Den Reaktionsverlauf formulieren wir unter Zugrundelegung einer ammonolytischen Spaltung wie folgt (ohne Protonierung):



6. Synthese des Imidazols

Die oben beschriebene Imidazol-Darstellung aus α -Halogen-ketonen und Formamid gestattet die Darstellung des Grundkörpers dieser Reihe. Zum Schutze der Aldehyd-Gruppe des Brom-acetaldehyds haben wir mit Glykol acetalisiert und das Acetal XLVII bei 180 °C unter Einleiten von Ammoniak mit Formamid umgesetzt. Dabei entsteht Imidazol (XLVIII) in einer Ausbeute von ca. 60%⁴⁰⁾.



Dieses Verfahren bildet wohl die einfachste und ergiebigste Imidazol-Synthese. Die Darstellung aus Weinsäure über Dinitro-weinsäure und Imidazol-4,5-dicarbonsäure verläuft demgegenüber mit einer Ausbeute von 29 bis 30 % (bezogen auf Weinsäure)⁴¹⁾.

Auf weitere Möglichkeiten zur Darstellung von Imidazolen wird weiter unten eingegangen werden.

F. Synthesen von Oxazolen

1. Aus Acyloin-estern und Ammonium-Salzen von Carbonsäuren

Die vorstehend besprochene Umwandlung von Oxazolen in Imidazole, für die wir zahlreiche Oxazole benötigten, war für uns Veranlassung, die bestehenden Oxazol-Synthesen auszubauen bzw. durch neue zu ergänzen. Teilweise findet bei diesen Synthesen auch wieder Formamid Verwendung,

³⁶⁾ M. Lewy, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2192 [1888]; F. R. Japp u. T. S. Murray, J. chem. Soc. [London] 63, 469 [1893]; S. S. Minovici, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 2097 [1896]; J. W. Cornforth u. R. H. Cornforth, J. chem. Soc. [London] 1947, 96; J. W. Cornforth u. H. T. Huang, J. chem. Soc. [London] 1948, 1960.

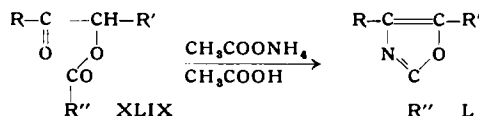
^{39a)} R. Gompper, Chem. Ber. 90, 378 [1957].

⁴⁰⁾ H. Brederick, R. Gompper, R. Bangert u. H. Herlinger, diese Ztschr. 70, 269 [1958].

⁴¹⁾ H. R. Snyder, R. G. Handrick u. L. A. Brooks, Org. Syntheses 22, 65 [1942]; Coll. Vol. 111, 47 [1955].

andere Synthesen stehen in engem Zusammenhang damit. Es sei daher kurz auf diese Synthesen eingegangen.

D. Davidson und Mitarb.⁴²⁾ hatten aus Benzoin-acetat und Ammoniumacetat in Eisessig 2-Methyl-4,5-diphenyl-oxazol und entsprechend aus Benzoin-benzoat 2,4,5-Triphenyl-oxazol erhalten. Nach dieser Methode konnten wir aus Estern aliphatischer bzw. gemischt aliphatisch-aromatischer Acyloine mit aliphatischen Carbonsäuren (XLIX) in Eisessig/Ammoniumacetat eine Reihe bis dahin großenteils unbekannter Oxazole (L)³²⁾ darstellen (vgl. Tabelle 6).



Acyliertes Acyloin	Oxazol	Ausb. %
Propionol-in-acetat	2-Methyl-4,5-diäthyl-	82
Propionol-in-propionat . .	2,4,5-Triäthyl-	80
Butyrol-in-acetat	2-Methyl-4,5-di-n-propyl-	85
Isobutyrol-in-acetat	2-Methyl-4,5-di-i-propyl-	67
Benzoin-butyrat	2-n-Propyl-4,5-diphenyl-	44
Benzoin-isovalerianat . .	2-l-Butyl-4,5-diphenyl-	60
Benzoin-oenanthat	2-n-Hexyl-4,5-diphenyl-	29
α -Acetoxy-butyrophenon	2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-	50
p-Methyl- α -acetoxy-Isovalero-phenon	2-Methyl-5-l-propyl-4-p-toyl-	50
Acetol-acetat	2,4-Dimethyl-	22
ω -Acetoxy-acetophenon	2-Methyl-4-phenyl-	11

Tabelle 6. Oxazole aus acylierten Acyloinen

Die Ester der Acyloine stellt man u. a. aus den α -Bromketonen und den Natriumsalzen der Carbonsäuren her. Als Lösungsmittel dient Alkohol oder die zu veresternde Säure. Es lag daher nahe, die Ester nicht zu isolieren, sondern Ammonium-Salz zuzugeben bzw. Ammoniak einzuleiten und durch anschließendes Kochen die Oxazole herzustellen³²⁾. Eine Zusammenstellung der nach dieser Methode hergestellten Oxazole gibt Tabelle 7.

Bromketon + Säure	Oxazol	Ausb. %
α -Brom-butyrophenon + Propionsäure	2,5-Diäthyl-4-phenyl-	55
α -Brom-isocaprophenon + Essigsäure	2-Methyl-5-i-butyl-4-phenyl-	72
α -Brom-propiofenon + Propionsäure	5-Methyl-2-äthyl-4-phenyl-	62
α -Brom-propiofenon + Buttersäure	5-Methyl-2-propyl-4-phenyl-	31
ω -Brom-acetophenon + Buttersäure	2-Propyl-4-phenyl-	6
α -Brom-propiofenon + Essigsäure	2,5-Dimethyl-4-phenyl-	66
α -Brom-butyrophenon + Essigsäure	2-Methyl-5-äthyl-4-phenyl-	65
α -Bromvalerophenon + Essigsäure	2-Methyl-5-n-propyl-4-phenyl-	50

Tabelle 7. Oxazole aus α -Brom-ketonen und Säuren

2. Aus Endiol-diestern und Ammonium-Salzen von Carbonsäuren

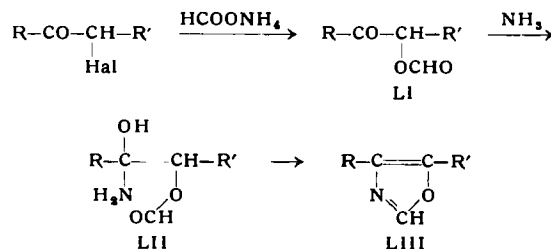
Eine weitere Variation der Oxazol-Synthese besteht in der Verwendung der Diester der Endiole. In der aliphatischen Reihe entstehen diese Verbindungen direkt aus Carbonsäure-chloriden und Natrium in Äther, der eine Spur Wasser enthält³²⁾. Setzt man die so erhaltenen Endiol-diester in der entsprechenden Säure oder in Eisessig mit Ammoniak um, so erhält man die bisher unbekannten, symmetrisch trisubstituierten Oxazole³²⁾ (Tabelle 8). Die Oxazol-Bildung dürfte in der Weise erfolgen, daß zuerst eine Estergruppe abgespalten wird und der entstandene Acyloin-ester sich mit Ammoniak zum Oxazol umsetzt.

⁴²⁾ D. Davidson, M. Weiss u. M. Jelling, J. org. Chemistry 2, 328 [1938].

Endiol-diester	Oxazol	Ausb. %
Hexen-(3)-diol-(3,4)-dipropionat . .	2,4,5-Triäthyl-	63
Octen-(4)-diol-(4,5)-dibutyrat	2,4,5-Tripropyl-	61
2,7-Dimethyl-octen-(4)-diol-(4,5)-di-i-valerianat	2,4,5-Tri-l-butyl-	72

Tabelle 8. Trisubstituierte Oxazole aus Endiol-diestern

Die vorstehenden Methoden eignen sich nicht zur Herstellung von 2-unsubstituierten Oxazolen. Die Kondensation der Acyloinformiate mit Ammoniak verläuft zwar glatt, die Schwierigkeit liegt jedoch in der Darstellung der Acyloinformiate. Eine Ausnahme macht lediglich das aus Benzoin mit einer Mischung von Ameisensäure und Acetanhydrid leicht darstellbare Benzoin-formiat, das mit Ammoniumformiat/Ameisensäure glatt 4,5-Diphenyl-oxazol (72% Ausb.) ergibt³²⁾. Auch die von den α -Halogenketonen ausgehende Methode versagt bei der Herstellung von 2-unsubstituierten Oxazolen, wenn man die Umsetzung mit Natriumformiat und anschließend Ammoniumformiat,



jeweils in Ameisensäure, vornimmt. Setzt man jedoch das α -Halogen-keton direkt mit Ammoniumformiat in Ameisensäure um, so erhält man glatt 2-unsubstituierte Oxazole (LIII). Bei dieser Arbeitsweise kann das primär entstehende α -Formoxy-keton (LI) sofort zum Oxazol weiter reagieren⁴³⁾. Die von uns auf diesem Wege dargestellten Oxazole sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Oxazol	Ausb. %
4,5-Dipropyl-	59
4-Phenyl-	49
5-Methyl-4-phenyl-	60
4-Methyl-5-phenyl-	47
5-Äthyl-4-phenyl-	50
4-Methyl-5-benzyl-	30
5-n-Propyl-4-phenyl-	51
5-Butyl-4-phenyl-	55
5-Hexyl-4-phenyl-	68
5-Heptyl-4-phenyl-	61
5-Octyl-4-phenyl-	72
4-[p-Brom-phenyl]-	47
4,5-Diphenyl-	70

Tabelle 9. 2-unsubstituierte Oxazole aus α -Halogenketonen^{43, 44)}

Auf diese Weise konnten erstmals isomere 4,5-disubstituierte Oxazole und daraus mit Hilfe von Formamid die Imidazole (s. o.) dargestellt werden. Der Vergleich der UV-Spektren von Oxazolen und Imidazolen erlaubte nähere Aussagen über die Struktur der Imidazole⁴⁴⁾.

3. Aus α -Halogen-Ketonen und Säureamiden

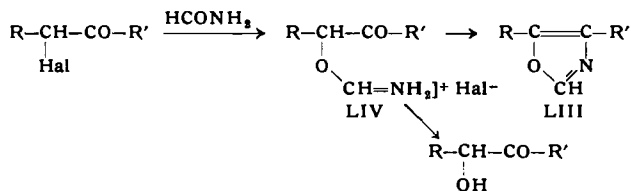
Abschließend sei eine Methode zur Darstellung 2-unsubstituierter Oxazole geschildert, die eine interessante Weiterentwicklung der Oxazol-Synthese von Blümlein³⁶⁾ und Lewy³⁷⁾ darstellt. Während man nach dieser Methode aus α -Halogen-ketonen und höheren Säureamiden befriedigende Ausbeuten an Oxazolen erhält, sind bei Verwendung von Formamid die Ausbeuten an 2-freien Oxazolen

⁴³⁾ H. Bredereck u. R. Gompper, Chem. Ber. 87, 700 [1954].

⁴⁴⁾ F. Reich, Dissertation, T. H. Stuttgart 1956.

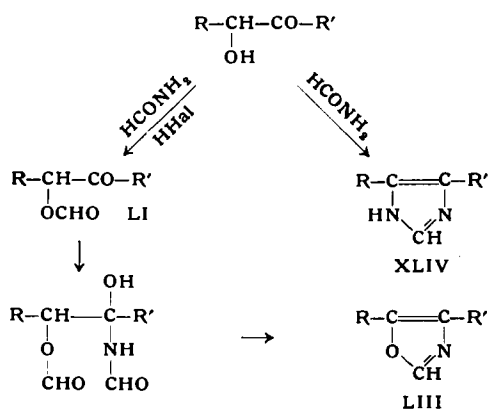
^{44a)} H. Bredereck, R. Gompper u. F. Reich, Chem. Ber., im Druck.

nur gering. Die Ursache liegt, wie wir festgestellt haben, darin, daß vornehmlich Imidazole entstehen (s. o.). Die Kenntnis über den Mechanismus der Umsetzungen von Halogen-Verbindungen mit Formamid lieferte uns das Verständnis für den Verlauf der Oxazol-Bildung aus α -Halogen-keton und Formamid und gab uns zugleich die Möglichkeit, sie zu einer ergiebigen Synthese umzugestalten:



α -Halogen-ketone geben mit Formamid zunächst Iminoester (LIV), die entweder den Ring zu den Oxazolen LIII schließen oder in α -Hydroxy-ketone zerfallen.

Aus den α -Hydroxy-ketonen bilden sich durch überschüssiges Formamid in Gegenwart des frei gewordenen Halogenwasserstoffes α -Formoxy-ketone (LI), aus denen



mit Formamid die Oxazole LIII entstehen⁴⁵⁾. Andererseits entstehen aus Hydroxy-ketonen und Formamid Imidazole (XLIV). Diese binden den zur Formylierung des Hydroxy-

die Formiat-Bildung, ausgehend vom sekundär auftretenden α -Hydroxyketon, durch Zusatz von reichlich Schwefelsäure, so erhält man glatt Oxazole (LIII) (Tabelle 10).

G. Synthese von Imidazolen und Oxazolen mit Hilfe von Formamidin

Parallel zu den vorstehend beschriebenen Synthesen mittels Formamids haben wir entsprechende Umsetzungen auch mit Formamidin vorgenommen⁴⁶⁾. Das Formamidin wurde aus seinem Hydrochlorid durch Zugabe von Natrium-butylat in butanolischer Lösung in Freiheit gesetzt.

Aus aromatischen o-Diaminen entstanden Benzimidazole (Tabelle 11), aus o-Aminophenolen Benzoxazole (Tabelle 12).

o-Diamin	Imidazol	Ausb. %
o-Phenylendiamin	Benzimidazol	93
N-Methyl-o-phenylendiamin	N-Methyl-benzimidazol	80
1.2-Diamino-naphthalin	1.2-Naphthimidazol	83

Tabelle 11. Aromatische o-Diamine und Formamidin

o-Aminophenol	Oxazol	Ausb. %
o-Aminophenol	Benzoxazol	59
1-Amino-naphthol-(2)	1.2-Naphthoxazol	85
2-Amino-naphthol-(1)	2.1-Naphthoxazol	64
9-Amino-phenanthrol-(10) ..	9.10-Phenanthroxazol	50

Tabelle 12. Aromatische o-Aminophenole und Formamidin

Entsprechende Versuche sind mit N,N'-Diphenyl-formamidin/Ameisensäure ausgeführt worden⁴⁶⁾. Es sei erwähnt, daß aus 9-Amino-10-hydroxyphenanthren mit Benzamidin nicht wie mit Formamidin das Oxazol, sondern das Imidazol (2-Phenyl-phenanthroimidazol) erhalten worden war⁴⁷⁾.

Versuche mit α -Hydroxy-ketonen zeigen das überraschende Ergebnis, daß die aliphatischen Acyloine vorwiegend Imidazole, die Benzoinen hingegen Oxazole liefern (Tabelle 13).

α -Hydroxyketon	Imidazol	Ausb. %	Oxazol	Ausb. %
Propionoln	4.5-Diäthyl-	68		
Butyroln	4.5-Dipropyl-	56		
Valeroln	4.5-Di-n-butyl-	64		
Isovaleroln	4.5-Di-l-butyl-	39		
Capronoln	4.5-Di-n-amy-	48		
Cyclohexanoln	Tetrahydro-benz-	35		
α -Hydroxy-butyro-phenon	4-Phenyl-5-äthyl-	21	4-Phenyl-5-äthyl-	37
Benzoin			4.5-Diphenyl-	80
Furoin			4.5-Difuryl-	75
Anisoin			4.5-Di-p-methoxy-phenyl	79
p,p'-Diphenyl-benzoin			4.5-Di-p-biphenyl-	90
p-Dimethylamino-benzoin			4-(p-Dimethylamino-phenyl)-5-phenyl-	74
p-Brom-benzoin			4-(p-Bromphenyl)-5-phenyl-	75
p-Chlor-benzoin			4-(p-Chlorphenyl)-5-phenyl-	67
9.10-Dihydroxy-phenanthren			9.10-Phenanthro-	67

Tabelle 13. Reaktionsprodukte aus α -Hydroxy-ketonen und Formamidin

ketons nötigen Halogenwasserstoff als Imidazol-hydrochlorid, so daß sich vorwiegend Imidazol bildet. Begünstigt man jedoch den direkten Ringschluß zum Oxazol, ausgehend vom primär gebildeten Iminoester LIV, oder

α -Halogen-keton	Oxazol	Ausb. %
α -Brom-propio-phenon	5-Methyl-4-phenyl-	21
α -Brom-butyro-phenon	5-Äthyl-4-phenyl-	47
α -Brom-l-valero-phenon	5-l-Propyl-4-phenyl-	64
α -Brom-capro-phenon	5-Butyl-4-phenyl-	71
α -Brom-caprylo-phenon	5-Hexyl-4-phenyl-	65

Tabelle 10. Oxazole aus α -Halogen-ketonen mit Formamid und konz. Schwefelsäure

Eine Änderung dieser Verhältnisse tritt auch bei einem Wechsel der Konzentrationen und Reaktionsbedingungen nicht ein. Erwähnenswert ist, daß das 9.10-Dihydroxy-phenanthren (Phenanthren-hydrochinon) in guter Ausbeute Phenanthroxazol liefert. Diese Reaktion ist auf die Tautomerie des Endiols mit dem Hydroxy-keton zurückzuführen. Mit 1.2-Dihydroxy-naphthalin tritt die Reaktion nicht ein; hier ist der aromatische Charakter des Ringsystems bereits so ausgeprägt, daß eine Tautomerie mit dem Hydroxy-keton nicht mehr möglich ist. α -Hydroxy-butyrophenon nimmt eine Zwischenstellung zwischen den aliphatischen Acyloinen

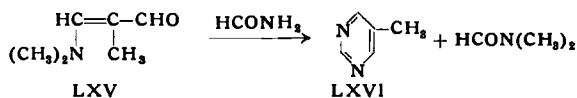
⁴⁵⁾ H. Wagner, Dissertation, T. H. Stuttgart 1953.

⁴⁶⁾ E. C. Wagner, J. org. Chemistry 5, 133 [1940].

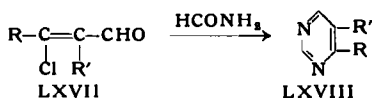
⁴⁷⁾ S. C. De u. T. N. Ghosh, J. Indian chem. Soc. 7, 357 [1930]; Chem. Zbl. 1930 II, 2137.

substituierten Pyrimidinen. Durch Verwendung entsprechender Ausgangssubstanzen konnten wir nach der gleichen Methode auch 5- bzw. 4.5-substituierte Pyrimidine gewinnen⁵⁰⁾.

Z. Arnold und F. Sorm⁵¹⁾ hatten z. B. aus Propionaldehyd-acetal mittels eines Dimethylformamid-Phosgen-Komplexes das α -Methyl- β -dimethylamino-acrolein (LXV) erhalten. Setzt man diese Verbindung unter den Bedingungen der Pyrimidin-Synthese mit Formamid um, so erhält man 5-Methyl-pyrimidin (LXVI).



Da die Abtrennung des Methylpyrimidins vom Dimethylformamid durch Destillation nicht möglich ist – es muß als HgCl_2 -Komplex abgetrennt werden – setzten wir das Propionaldehyd-acetal mit dem Diäthylformamid-Phosgen-Komplex zum α -Methyl- β -diäthylamino-acrolein um. 5-Methylpyrimidin und Diäthylformamid lassen sich durch Destillation trennen. Die Ausbeute an 5-Methylpyrimidin beträgt 85% d.Th. Geht man von α -alkyl-substituierten β -Chlorvinyl-aldehyden (LXVII)⁵²⁾ aus, so erhält man in guter Ausbeute 4.5-substituierte Pyrimidine (LXVIII)⁵⁰⁾. Der Vorgang entspricht der oben beschriebenen Umsetzung von β -Chlorvinyl-ketonen mit Formamid.



Weitere Synthesen, u. a. 2.5-disubstituierter Pyrimidine, sind z. Zt. im Gange.

4. 2.4- und 2.4.6-substituierte Pyrimidine

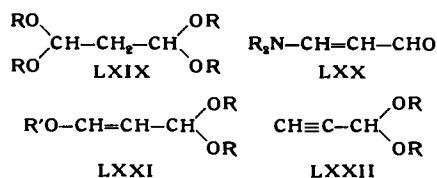
Mit höheren Amiden gelingt zwar nicht die Umsetzung mit Dicarbonyl-Verbindungen, jedoch mit den reaktionsfähigeren β -Chlorvinyl-ketonen. Mit Acetamid, Propionamid sowie Butyramid und β -Chlorvinyl-ketonen wurden die in Tabelle 14 aufgeführten 2-substituierten Pyrimidine erhalten⁵³⁾.

β -Chlorvinyl-keton	Säureamid	Pyrimidin	Ausb. %
1-Chlor-hexen-(1)-on-(3)	Acetamid	2-Methyl-4-propyl-	40
1-Chlor-hexen-(1)-on-(3)	Propionamid	2-Äthyl-4-propyl-	23
1-Chlor-hexen-(1)-on-(3)	Butyramid	2.4-Dipropyl-	21
1-Phenyl-3-chlor-propen-(2)-on(1)	Acetamid	2-Methyl-4-phenyl-	41
4-Chlor-octen-(3)-on-(2)	Acetamid	2.4-Dimethyl-6-n-butyl	42
5-Chlor-nonen-(4)-on-(3)	Acetamid	2-Methyl-4-äthyl-6-n-butyl-	47

Tabelle 14. 2-substituierte Pyrimidine

5. Synthese des Pyrimidins

Besonderes Interesse beanspruchte die Synthese des bisher nur schwer zugänglichen Pyrimidins; sie gelang uns mit Malondialdehyd-acetal (LXIX), β -Dialkylamino-acrolein (LXX), β -Alkoxy-acrolein-acetal (LXXI), Propargylaldehyd-acetal (LXXII)^{48, 49, 54)}.



⁵⁰⁾ H. Bredereck, H. Herlinger u. J. Renner, Chem. Ber. 92 [1959], im Druck.

⁵¹⁾ Z. Arnold u. F. Sorm, Chem. Listy 51, 1082 [1957]; C. A. 51, 13761c [1957].

⁵²⁾ Z. Arnold u. J. Zemlicka, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 227.

⁵³⁾ F. Wunder, Diplomarbeit, T.H. Stuttgart 1957.

⁵⁴⁾ H. Bredereck, R. Gompfer u. H. Herlinger, Chem. Ber. 91, 2832 [1958].

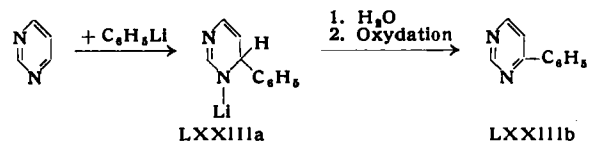
Aus LXIX und LXX wurden Ausbeuten von 60 bis 65% erhalten.

In einem kontinuierlichen Verfahren⁵⁴⁾ kann die umzusetzende Verbindung zusammen mit Formamid über einen auf 200 °C erhitzten Aluminiumoxyd- oder Aluminiumsilicat-Kontakt geleitet werden. Das für die Herstellung von Pyrimidin und 4-Methylpyrimidin ausgearbeitete Verfahren liefert Ausbeuten von ca. 70 %.

6. Reaktionen des Pyrimidins⁵⁴⁾

Pyrimidin bildet zahlreiche Salze mit anorganischen Säuren sowie Additionsverbindungen mit Metallsalzen. Es läßt sich, z. B. mit Dimethylsulfat, quaternieren und bildet bei der Oxydation mit Essigsäure/Perhydrol ein N-Oxyd, das mit Acetanhydrid eine Acetyl-Verbindung, wahrscheinlich 4-Acetoxy-pyrimidin, liefert.

Metallorganische Verbindungen, z. B. Phenyl-lithium, substituieren am C-4:



In Tabelle 15 sind die von uns auf diesem Wege dargestellten 4-substituierten Pyrimidine aufgeführt.

4-substituiertes Pyrimidin	Ausb. %
Phenyl-	51
p-Tolyl-	51
p-Methoxy-phenyl-	45
Thienyl-(2)-	46
Furyl-(2)-	53
Thiazolyl-(2)-	30
Mesityl-	25
(2.6-Dimethoxy-phenyl)-	18
Benzthiazolyl-(2)-	27

Tabelle 15. 4-substituierte Pyrimidine aus Pyrimidin und lithium-organischen Verbindungen

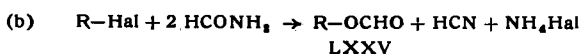
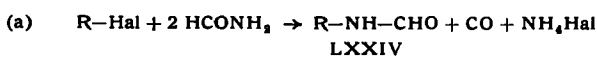
Als Hydrochlorid läßt sich Pyrimidin zu einem 5-Brompyrimidin bromieren. Das Brom wird verhältnismäßig leicht mit Alkoholat gegen die Alkoxy-Gruppe, mit Äthyl-mercaptid gegen die Äthylmercapto-Gruppe ausgetauscht.

I. Säureamide und Halogen-Verbindungen

1. Formamid und Halogen-Verbindungen

Im Anschluß an die zu Imidazolen und Oxazolen führenden Reaktionen von α -Halogen-ketonen mit Formamid (s. o.) setzten wir zahlreiche Halogen-Verbindungen bei 150 °C mit Formamid um⁵⁵⁾. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengefaßt.

Die Halogen-Verbindungen bilden entweder nach Gl. (a) Formylamino-Verbindungen (= N-substituierte Formamide, LXXIV) oder nach Gl. (b) Formiate (LXXV):



Die der Gleichung (a) entsprechenden Mengen an Kohlenoxyd und Ammoniumchlorid lassen sich nachweisen. Die nach Gl. (b) entstehende Blausäure polymerisiert bei der hohen Reaktionstemperatur und führt zur Dunkelfärbung der Lösung.

⁵⁵⁾ H. Bredereck, R. Gompfer u. G. Theilig, Chem. Ber. 87, 537 [1954].

Halogen-Verbindung	Reaktionsprodukt	Ausb. %
Octylbromid	Octylformiat	92
Benzylchlorid	Benzylformiat	74
	N-Benzyl-formamid	5
Benzylbromid	Benzylformiat	27,5
	N-Benzyl-formamid	44,5
Benzyljodid	Benzylformiat	15
	N-Benzyl-formamid	47,5
p-Methoxy-benzylchlorid	N-(p-Methoxy-benzyl)-formamid	36
2.4.6-Trimethyl-benzylchlorid	N-(2.4.6-Trimethyl-benzyl)-formamid	31
Benzhydriylchlorid	N-Benzhydriyl-formamid	95
Triphenylmethyl-chlorid	N-Triphenylmethyl-formamid	94
Benzotrichlorid	Benzoessäure	80
Diphenyl-dichlormethan ..	Benzophenon	50
α,α' -Hexabrom-p-xylol ..	Terephthalsäure	63
p-Nitro-chlorbenzol	—	—
2.4-Dinitro-chlorbenzol ...	2.4-Dinitro-anilin	55
α -Brom-buttersäure	α -Oxy-buttersäure	30
Phenyl-chloressigsäure ...	Mandelsäure	13
Diphenyl-chloressigsäure ...	N-Benzhydriyl-formamid	88
Chloressigsäure-äthylester	O-Formyl-glykolsäure-äthylester	69
α -Brom-propionsäure-äthylester	O-Formyl-milchsäure-äthylester	72
α -Brom-buttersäure-äthylester	α -Formoxy-buttersäure-äthylester	72
α -Brom-capronsäure-äthylester	α -Formoxy-capronsäure-äthylester	82
α -Brom-önanthsäure-äthylester	α -Formoxy-önanthsäure-äthylester	84
Diphenyl-chloressigsäure-äthylester	Diphenyl-N-formyl-glycin-äthylester	85
Chlormethyl-n-propyläther	Bis-formylamino-methan	50
Benzoylchlorid	Benzoessäure	82

Tabelle 16. Halogen-Verbindungen und Formamid

Bei der Darstellung der α -Formoxy-carbonsäure-ester (Tabelle 16) werden als Nebenprodukte kleine Mengen α -Hydroxy-carbonsäure-ester gefunden. In der Annahme, daß die letzteren Zwischenprodukte der Formoxy-carbon-ester sind, untersuchten wir das Verhalten von Hydroxy-Verbindungen gegenüber Formamid bei verschiedenen Temperaturen. Die Bildung von Ameisensäure-estern beginnt erst oberhalb 160 °C und verläuft bei 180 °C glatt⁵⁵) (Tabelle 17):

Hydroxy-Verbindung	Reaktionsprodukt	Ausb. %
Octylalkohol	Octyl-formiat	100
Cyclohexanol	Cyclohexyl-formiat	100
Benzylalkohol	Benzyl-formiat	100
p-Methoxy-benzylalkohol ..	p-Methoxy-benzyl-formiat	40
	N-(p-Methoxy-benzyl)-formamid	60
Benzhydriol	N-Benzhydriyl-formamid	95
Triphenylmethyl-carbinol	N-Triphenylmethyl-formamid	100
α -Hydroxy-buttersäure ...	α -Hydroxy-butramid	100

Tabelle 17. Hydroxy-Verbindungen und Formamid

Damit ist nachgewiesen, daß bei unserer Reaktionstemperatur von 150 °C die Formoxy-ester nicht durch Einwirkung von Formamid allein auf die primär angenommenen Hydroxy-ester entstehen. Es handelt sich vielmehr um eine gemeinsame Reaktion von Formamid und intermediär gebildetem Halogenwasserstoff (s. unter Reaktionsmechanismus).

Die Darstellung der Hydroxy-Verbindungen aus den Halogen-Verbindungen und damit der Beweis für ihr Auftreten als Zwischenprodukte gelingt durch Zusatz von Substanzen, die die Formiat-Bildung verhindern, wie Wasser, Ameisensäure, Ammoniumformiat, fein verteiltes Nickel oder Urotropin (s. u.).

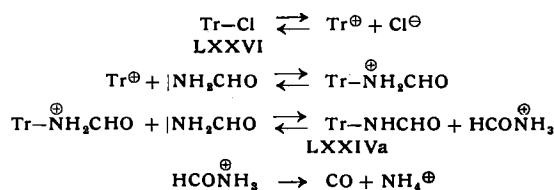
Die Umsetzung von Halogen-carbonsäure-estern zu Hydroxy-carbonestern⁵⁶) mit Formamid unter Zusatz von Wasser gibt Tabelle 18 wieder. Bemerkenswert ist, daß der Austausch des Halogens gegen die Formoxy- bzw. die Hydroxy-Gruppe ohne Angriff der Estergruppierung erfolgt. Dadurch ergibt sich eine vereinfachte Darstellung der Hydroxycarbonsäureester. Die Formoxyester waren bisher noch nicht bekannt.

Halogen-carbonsäure-ester	Hydroxy-carbonsäure-ester	Ausb. %
Chloressigsäure-äthylester	Glykolsäure-äthylester	62
α -Brom-propionsäure-äthylester	Milchsäure-äthylester	61
α -Brom-buttersäure-äthylester	α -Hydroxy-buttersäure-äthylester	91
α -Brom-isovaleriansäure-äthylester	α -Hydroxy-isovaleriansäure-äthylester	55
α -Brom-capronsäure-äthylester	α -Hydroxy-capronsäure-äthylester	73
α -Brom-önanthsäure-äthylester	α -Hydroxy-önanthsäure-äthylester	76

Tabelle 18

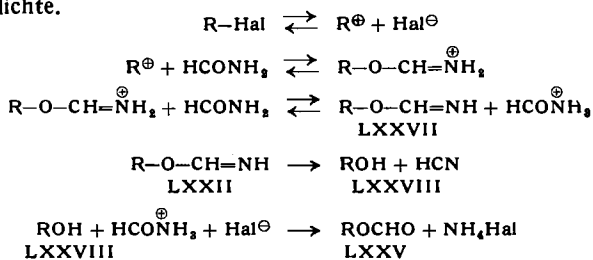
α -Hydroxy-carbonsäure-ester aus α -Halogen-carbonsäure-estern

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß die Art der entstehenden Verbindungen von der Struktur der Halogen-Verbindung abhängt. Voraussetzung für die Bildung eines Formylamins (Reaktion (a)) ist, daß das Alkylhalogenid ein relativ stabiles Carbenium-Ion zu bilden vermag. Diese Dissoziation wird durch das Formamid (Dielektrizitätskonstante 113,5) begünstigt. Im Falle der Umsetzung des Tritylchlorids (LXXVI, $\text{Tr} = \text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) nehmen wir folgenden Reaktionsverlauf an⁵⁵⁻⁵⁷):

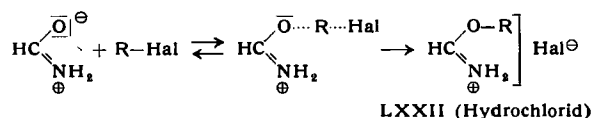


Dieses Schema wird dadurch gestützt, daß mit höheren Säureamiden wegen des hier nicht möglichen Zerfalls des $\text{H}_3\text{N}^{\oplus}\text{COR}$ die entsprechenden Diacyl-amide gebildet werden (s. u.).

Für die Deutung der Formiat-Bildung lassen sich zwei Möglichkeiten diskutieren⁵⁷). Einmal kann man auch hier eine Dissoziation der Halogenverbindung R-Hal annehmen. Infolge fehlender Mesomerie-Stabilisierung reagiert jedoch das instabile Carbenium-Ion sofort mit dem Sauerstoff des Formamids, als dem Atom mit der höchsten Elektronendichte.



Auch hier handelt es sich, wie bei Reaktion (a), um eine $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion. Dennoch ist das Endprodukt infolge der andersartigen Reaktionsweise instabiler Carbenium-Ionen verschieden von dem der Reaktion (a). Andererseits kann das Formiat aber auch nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus gebildet werden; bei Carbonsäure-amiden ist der Sauerstoff nucleophiler als der Stickstoff.

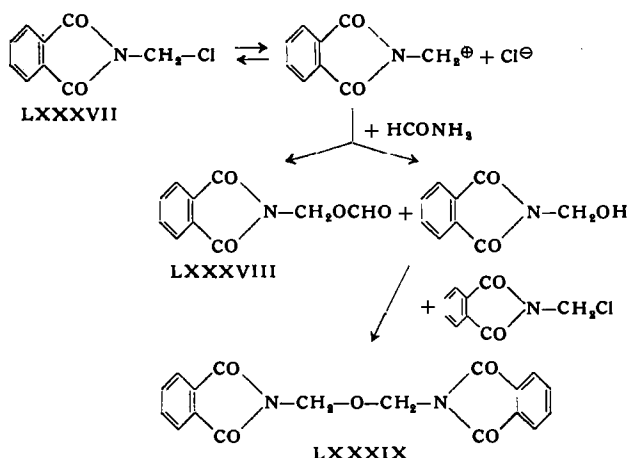


Nach beiden Deutungen entsteht der Iminoester LXXVII, der bei der hohen Reaktionstemperatur zerfällt. Das Formiat entsteht erst sekundär durch Formylierung der primär

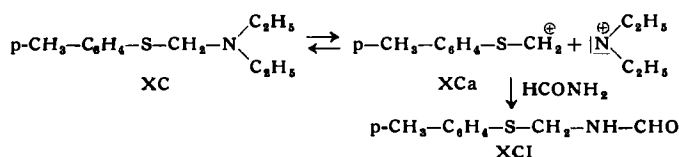
⁵⁶) H. Bredereck, R. Gompper u. D. Bitzer, Chem. Ber. 92, 1139 [1959].

⁵⁷) R. Gompper u. O. Christmann, Chem. Ber. 92, 1935 [1959].

N-Chlormethyl-phthalimid (LXXXVII) lässt sich formal ebenfalls als *Mannich-Base* auffassen. Die Umsetzung mit Formamid führt zu N-Formoxymethyl-phthalimid (LXXXVIII) und Diphthalimido-dimethyläther (LXXXIX):



Nach diesem Schema entsteht primär ein instabiles Carbenium-Ion (das freie Elektronenpaar am N ist durch die beiden CO-Gruppen beansprucht), das den Sauerstoff des Formamids angreift (zum selben Ergebnis gelangt man mit Hilfe eines S_N-2-Schemas). Setzt man an Stelle des N-Chlormethyl-phthalimids das Diäthylaminomethyl-p-tolylsulfid (XC) ein, so bildet sich ausschließlich das Formaminomethyl-p-tolylsulfid (XCI). Da das primär gebildete Carbenium-Ion (XC_a) durch Mesomerie stabilisiert ist, kann bei der Umsetzung mit Formamid nur N-Substitution eintreten.



K. Thioformamid und Halogen-Verbindungen

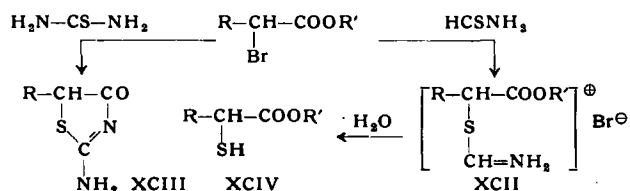
Durch Reaktion von Halogen-Verbindungen mit Thioformamid in ätherischer Lösung⁵⁹⁾ erhielten wir die bisher nur wenig bekannten Thioformiminoester-hydrohalogenide (Tabelle 22).

Halogenverbindung	Reaktionsprodukt
Methyljodid	Thioformimino-methylester-hydrojodid
Äthyljodid	Thioformimino-äthylester-hydrojodid
n-Butyljodid	Thioformimino-n-butylester-hydrojodid
Benzylbromid	Thioformimino-benzylester-hydrobromid
Benzhydryl-bromid	Thioformimino-benzhydrylester-hydrobromid
Tritylchlorid	Thioformimino-tritylester-Thioformamid-Additionsverb.

Tabelle 22. Halogenverbindungen und Thioformamid

Zum Unterschied von der Formamid-Reaktion erfolgt die Umsetzung mit Thioformamid stets am Schwefel. Die Thioformiminoester entsprechen den bei der Umsetzung mit Thioharnstoff erhältlichen Isothiuronium-Salzen. Unterschiede zwischen Thioformamid und Thioharnstoff zeigen sich in ihrem Verhalten gegenüber α-Halogen-carbonsäureestern. Während mit Thioformamid erwartungsgemäß die Salze der Thioformiminoester (= α-Iminoformylmercapto-carbonsäureester, XCII), entstehen, bilden sich mit

Thioharnstoff Pseudo-thiohydantoine (XCIII). Die α-Iminoformylmercapto-carbonsäureester ergeben mit Wasser bzw. Alkohol α-Mercapto-carbonsäureester (XCIV).

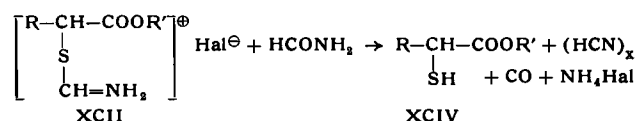


In Äther als Lösungsmittel benötigt die Bildung der Salze der Thioformiminoester 5–10 h. Verziehtet man auf ihre Isolierung und arbeitet in siedendem Alkohol (95-proz.), so erhält man in ca. 10 min die bisher unbekannten α-Mercapto-carbonsäureester (Tabelle 23). Diese bilden sich auch bei der Reaktion zwischen Halogenester, Formamid und Diphosphor-pentasulfid, wobei intermediär Thioformamid entsteht.

α-Mercapto-carbonsäure-äthylester	Ausb. %
Thioglykolsäure-	46 (58)
Thiomilchsäure-	82 (53)
α-Mercapto-buttersäure-	78 (57)
α-Mercapto-isovaleriansäure-	78
α-Mercapto-capronsäure-	63
α-Mercapto-caprylsäure-	50

Tabelle 23. α-Mercapto-carbonsäureester aus Halogen-carbonsäureestern und Thioformamid in siedendem Äthanol. Die Angaben in Klammern beziehen sich auf die Reaktion zwischen α-Halogen-carbonsäureester, Formamid und P₂S₅.

Die Thioformiminoester entsprechen den bei der analogen Formamid-Reaktion als Zwischenverbindungen angenommenen Formiminoestern. Daß die Darstellung der ersteren gelingt, dürfte im wesentlichen auf die im Vergleich zur Formamid-Reaktion (150 °C) niedrigere Reaktionstemperatur (nicht über 60 °C) zurückzuführen sein. Bei 150 °C zerfallen auch die Thioformiminoester (XCII) (in Formamid-Lösung) in die α-Mercapto-ester (XCIV).



Diese Reaktion entspricht der Umsetzung von α-Halogen-carbonsäureestern mit Formamid zu α-Hydroxy-carbonsäureestern (s. o.). Die Dunkelfärbung der Reaktionslösung ist auch hier auf die Bildung polymerer Blausäure zurückzuführen.

Während die bisher besprochenen Reaktionen des Thioformamids und ebenso die bereits bekannten der höheren Thiocarbonsäureamide⁶⁰⁾ am Schwefel des Thioamids erfolgen, bilden sich bei der Umsetzung höherer Thiocarbonsäureamide mit Tritylchlorid in Pyridin die N-Trityl-thiocarbonsäureamide⁵⁶⁾ (Tabelle 24).

Thiosäureamid	Reaktionsprodukt	Ausb. %
Thio-acetamid	N-Trityl-thioacetamid	38
Thio-benzamid	N-Trityl-thiobenzamid	32
4-Methyl-thiobenzamid .	N-Trityl-4-methyl-thiobenzamid	36
4-Methoxy-thiobenzamid	N-Trityl-4-methoxy-thiobenzamid	37
Phenylthioacetamid	N-Trityl-phenylthioacetamid	30

Tabelle 24
Thiocarbonsäure-amide und Tritylchlorid

Eine Reaktion am N tritt auch bei der Umsetzung von Xanthidol und Thiocarbonsäure-amiden in Xylol (80 °C) unter Zusatz von wasserfreiem Zinkchlorid ein. Die entstehenden N-Xanthyl-thioamide lassen sich in sehr guten Ausbeuten gewinnen⁶⁰⁾ und können zum Nachweis von Thiocarbonsäure-amiden dienen.

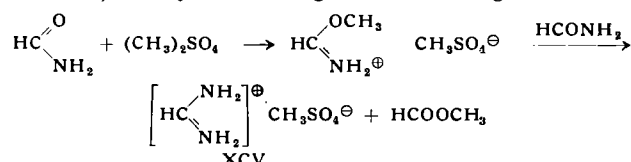
⁵⁹⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. H. Seiz, Chem. Ber. 90, 1837 [1957].

⁶⁰⁾ P. Charbrier u. S. H. Renard, Bull. Soc. chim. France 1940, 237.

L.Synthese von Tris-formylamino-methan⁶¹⁾

Die vorstehend besprochenen Formimino-thioester und die als Zwischenprodukte der Umsetzung von Halogen-Verbindungen und Formamid angenommenen Formimino-ester sind S- bzw. O-Alkylierungsprodukte des Thioformamids bzw. Formamids. Es lag daher nahe, die Darstellung der Formimino-ester aus Formamid und Alkylierungsmitteln bei tieferer Temperatur zu versuchen.

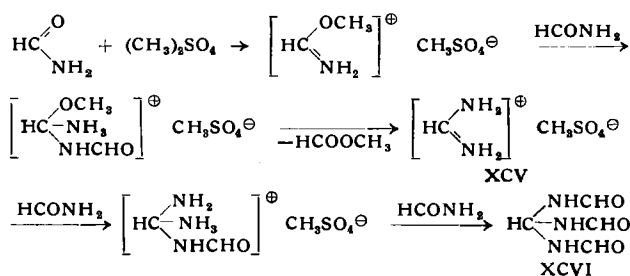
Während eine einwandfreie Darstellung des Formimino-esters bei einem Molverhältnis Formamid:Dimethylsulfat = 1:1 nicht gelingt, führt die Umsetzung mit einem Überschuß an Formamid (2 Mol) zum methylschwefelsauren Salz des Formamidins (XCV), das — zusammen mit anderen Umsetzungsprodukten (methylschwefelsaures Ammonium, Trisformaminomethan) — aus der wenige Stunden auf 50 bis 60 °C erwärmten Mischung von Formamid und Dimethylsulfat auskristallisiert. Eine Reindarstellung des Formamidin-Salzes ist — entgegen unserer früheren Annahme⁶¹⁾ — bis jetzt allerdings noch nicht möglich.



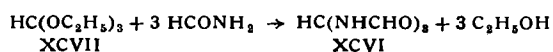
Der Beweis für die Richtigkeit des hier wiedergegebenen Reaktionsverlaufs läßt sich durch die Umsetzung des Formimino-äthylester-hydrochlorids mit 1 Mol Formamid erbringen, wobei neben Ameisensäure-äthylester das Formamidin-hydrochlorid entsteht.

Die leichte Bildung des Formamidins aus Formamid und Dimethylsulfat erklärt, warum es nicht gelingt, den Formiminoester zu erhalten.

Die Reaktion zwischen Formamid und Dimethylsulfat bleibt nicht auf der Stufe des Formamidins stehen, wenn man den Formamid-Überschuß auf das 5- bis 10-fache erhöht. Beim Erwärmen spaltet sich Ameisensäure-methylester ab, und beim Erkalten kristallisiert das bisher unbekannte Tris-formylamino-methan (XCVI) aus. Entsprechend dem nachstehend wiedergegebenen Reaktionsablauf erhält man Tris-formylamino-methan sowohl aus Formiminoester-hydrochlorid als auch aus methylschwefelsaurem Formamidin.



Die Struktur der neuen Verbindung läßt sich u. a. durch ihre Bildung aus ortho-Ameisensäure-ester (XCVII) und Formamid beweisen.

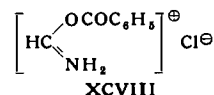


Tris-formylamino-methan läßt sich ganz allgemein aus Formamid und Alkylierungsmitteln darstellen. So erhält man die Verbindung mit Dialkylsulfaten (außer Dimethyl- auch Diäthyl- und Diisopropyl-sulfat), Alkyl-sulfonaten (Benzolsulfosäure-estern, p-Toluol-sulfosäure-estern) und Alkylhalogeniden (Äthyljodid, Isopropyl- und Allylbromid). Als starkes Alkylierungsmittel läßt sich auch Tri-

⁶¹⁾ H. Bredereck, R. Gompper, H. Rempfer, K. Klemm u. H. Keck, Chem. Ber. 92, 329 [1959].

äthyl-oxonium-fluoroborat verwenden; in diesem Fall verläuft die Reaktion bereits bei Raumtemperatur.

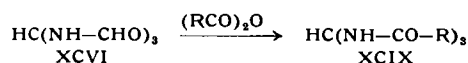
Die Tatsache, daß neben vielen Halogen-Verbindungen auch Säurechloride am Sauerstoff des Formamids angreifen (s. o.), macht es verständlich, daß das Tris-formylaminomethan auch durch Umsetzung von Formamid mit Acylierungsmitteln (Säurechloriden) erhalten wird. Als Säurechloride setzten wir ein: Acetylchlorid, Benzoylchlorid, Chlorameisensäure-ester, Phosphoroxychlorid, Phosphor-trichlorid und Sulfurylchlorid. In diesem Fall verläuft die Reaktion über die dem Formimino-ester entsprechende Verbindung. Eine solche Verbindung (XCVIII) läßt sich z. B. aus der ätherischen Lösung von Formamid und Benzoylchlorid als hygroskopisches, kristallines Produkt isolieren.



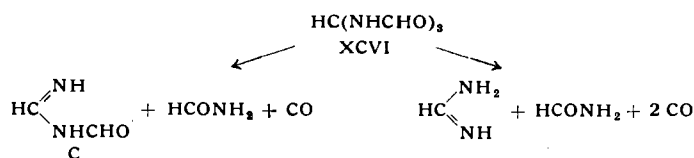
M. Reaktionen des Tris-formylamino-methans

Tris-formylamino-methan stellt das formylierte Amid der hypothetischen Ortho-ameisensäure dar. Einige Umsetzungen der reaktionsfreudigen Verbindung seien kurz angeführt.

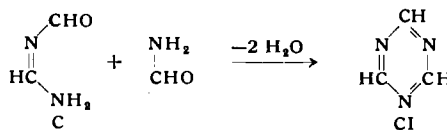
Mit Säure-anhydriden (Acetanhydrid, Propionsäure-anhydrid, Buttersäure-anhydrid, Benzoesäure-anhydrid) findet eine Umacylierung statt⁶²⁾.



Erhitzen des Tris-formylamino-methans über den Schmelzpunkt (165 bis 166 °C/Zers.) führt zum s-Triazin (CI)⁶²). Besonders glatt verläuft diese Reaktion in Formamid⁶³). Damit ist das s-Triazin eine bequem zugängliche Verbindung geworden. Wir nehmen folgenden Reaktionsverlauf an: Es bildet sich zunächst entweder Formylformamidin (C) oder Formamidin.

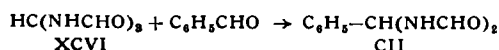


Daß aus Formamidin Triazin entstehen kann, ist bekannt⁶⁴). Mit Formylformamidin ist die Reaktion wie folgt zu formulieren:



(Aus Gründen der Übersichtlichkeit formulieren wir die folgenden Reaktionsgleichungen über das Formyl-formamidin als Zwischenprodukt.)

Die Umsetzung des Tris-formylamino-methans mit Benzaldehyd führt zum Benzyliden-bis-formamid (CII)⁶⁵⁾, das man auch aus Formamid und Benzaldehyd erhält⁶⁶⁾.



Mit Acetophenon entsteht 4-Phenyl-pyrimidin (CIII)⁶⁵. Arbeitet man in Formamid in Gegenwart eines sauren Ka-

^{61a)} *H. Bredereck, R. Gompper, H. Rempfer, H. Keck u. K. Klemm*, diese Ztschr. 70, 269 [1958]; *H. Helse*, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1959.

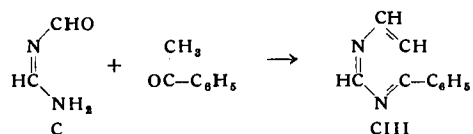
⁴³⁾ O. Smerz, unveröffentlicht.

⁶⁴⁾ F. C. Schaeffer, I. Hechenbleikner, G. A. Peters u. V. P. Wystrach, J. Amer. chem. Soc. 81, 1466 [1959].

⁶⁵⁾ B. Geiger, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1959.

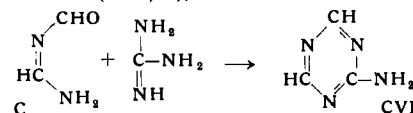
⁶⁶⁾ K. Bülow, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1972 [1893].

talysators (p-Toluolsulfosäure), so erhält man 72% Ausbeute. Der Verlauf der Synthese ist wieder über das intermediär angenommene Formyl-formamidin denkbar:



Diese Reaktion stellt einen neuen Weg zur Synthese 2-unsubstituierter Pyrimidine dar. 4-Phenyl-pyrimidin kann, ohne daß man das Tris-formylamino-methan isoliert, direkt aus Formamid, Dimethylsulfat (die beide zusammen Tris-formylaminomethan liefern) und Acetophenon hergestellt werden⁶⁵). Die neue Synthese ermöglicht auch die Darstellung 4,5- und 5-substituierter Pyrimidine. Sie läßt sich mit

Mit Guanidin-carbonat erhält man in guter Ausbeute das Amino-s-triazin (CVI)⁶³), das bereits früher in geringer



Ausbeute von Grundmann⁶⁷) aus Formylguanidin und Formamid unter Zusatz von etwas Alkalihydroxyd dargestellt worden war.

Die Reaktion von Tris-formylamino-methan mit Benzoinen bei 140 °C liefert ausschließlich Oxazole, während Vergleichsversuche mit Formamid/Ameisensäure ausschließlich zu den Imidazolen führten⁶⁸). Mit anderen Keto-Verbindungen entstehen teils Oxazole und Imidazole im Gemisch oder nur Oxazole (Tabelle 26).

Keto-Verbindung	Reaktionsprodukt mit Tris-formylamino-methan		Reaktionsprodukt mit Formamid/Ameisensäure	
	Oxazol	Imidazol	Oxazol	Imidazol
Benzoin	4,5-Diphenyl- (87 %)	—	—	4,5-Diphenyl- (76 %)
p,p'-Dichlor-benzoin	4,5-Di-(p-chlor-phenyl)- (63 %)	—	—	4,5-Di-(p-chlor-phenyl)- (68 %)
p-Methoxy-benzoin	4(5)-Phenyl-5(4)-anisyl- (61 %)	—	—	4(5)-Phenyl-5(4)-anisyl- (86 %)
Butyroin	4,5-Dipropyl- (50 %)	4,5-Dipropyl- (25%)	4,5-Dipropyl- (27 %)	4,5-Dipropyl- (36 %)
1-Brom-butanon ...	4-Äthyl- (25 %)	—	4-Äthyl- (22 %)	—
3-Brom-butanon ...	4,5-Dimethyl- (29 %)	—	4,5-Dimethyl- (30 %)	—
α-Brom-propio-phenon	5-Methyl-4-phenyl- (58 %)	5(4)-Methyl-4(5)-phenyl- (23 %)	5-Methyl-4-phenyl- (22 %)	5(4)-Methyl-4(5)-phenyl- (40 %)
α-Brom-capro-phenon	4-Phenyl-5-butyl- (55 %)	—	4-Phenyl-5-butyl- (4 %)	4(5)-Phenyl-5(4)-butyl- (60 %)

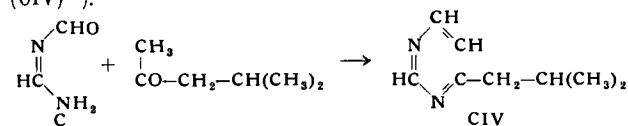
Tabelle 26. Keto-Verbindungen und Tris-formylamino-methan bzw. Formamid/Ameisensäure

aliphatischen, cyclo-aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Ketonen ausführen (Tabelle 25).

Keton	Pyrimidin	Ausb. %
Aceton	4-Methyl-	39
Isobutyl-methyl-keton	4-Isobutyl-	35
Pinakolin	4-t-Butyl-	17
Acetophenon	4-Phenyl-	72
2-Methyl-5-acetyl-pyridin	4-[2'-Methyl-pyridyl-(5')]-	43
Äthyl-methyl-keton	4,5-Dimethyl-	47
Diäthylketon	4-Äthyl-5-methyl-	37
Cyclopentanon	4,5-Trimethylen-	52
Cyclohexanon	4,5-Tetramethylen-	36
Propiophenon	4-Phenyl-5-methyl-	53
Butyrophenon	4-Phenyl-5-äthyl-	26

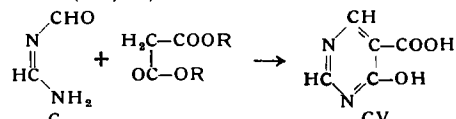
Tabelle 25. Pyrimidine aus Tris-formylamino-methan und Ketonen

Bei der Umsetzung von Tris-formylamino-methan mit Methyl-äthyl-keton und Methyl-isobutyl-keton erhebt sich die Frage, ob die CH₃- oder CH₂-Gruppe des Ketons in Reaktion tritt. Während im Falle des Methyläthyl-ketons die CH₂-Gruppe reagiert — es entsteht ausschließlich 4,5-Dimethyl-pyrimidin — tritt beim Methyl-isobutyl-keton nicht die CH₂-Gruppe — vermutlich infolge sterischer Hinderung durch die Isopropyl-Gruppe — sondern die CH₃-Gruppe in Reaktion und es entsteht 4-Isobutyl-pyrimidin (CIV)⁶⁵).



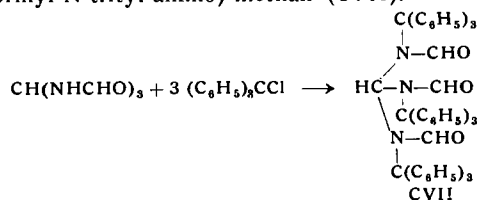
Ebenfalls über das N-Formyl-formamidin dürften zwei weitere Umsetzungen verlaufen:

Mit Malonester entsteht die 4-Hydroxy-pyrimidin-5-carbonsäure (CV)^{66a}):



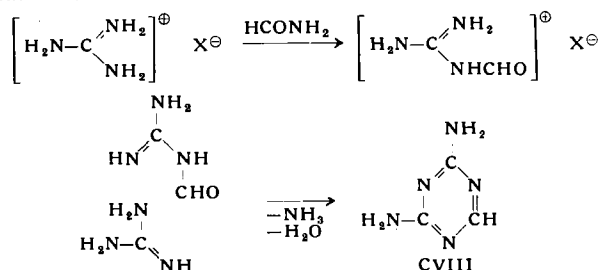
^{65a}) H. Keck, Dissertation, T. H. Stuttgart 1959; Ch. Mohr, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1959.

Analog zur Reaktion höherer Carbonsäure-amide mit Verbindungen vom Typ des Tritylchlorids reagiert auch das Tris-formylamino-methan mit Tritylchlorid zum Tris-(N-formyl-N-trityl-amino)-methan (CVII).



N. Synthesen einiger s-Triazin-Derivate

Die Umsetzung von Guanidin-carbonat mit Formamid (20 Mol) führt in glatter Reaktion zum Amino-triazin (CVI)^{68a}). Verringert man die Formamid-Menge (3 Mol), so erhält man in guter Ausbeute das bereits lange bekannte Diamino-s-triazin (CVIII). Hier nehmen wir folgenden Verlauf an:



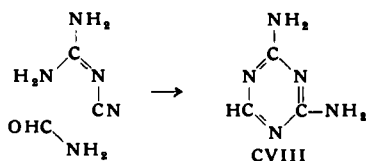
In diesem Fall ermöglicht die wesentlich höhere Konzentration an Guanidin und damit auch Formyl-guanidin die Reaktion zwischen diesen beiden Verbindungen zum Diamino-triazin. Das Formamid dient dabei nur zur Formylierung eines Teils des Guanidins.

⁶⁷) C. Grundmann, L. Schwennicke u. E. Beyer, Chem. Ber. 87, 19 [1954].

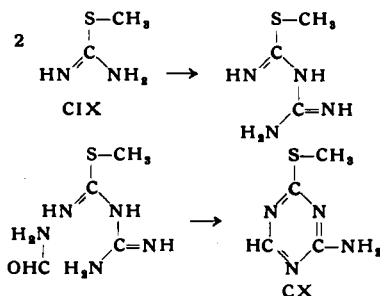
⁶⁸) F. Wunder, Dissertation, T. H. Stuttgart 1959.

^{68a}) O. Smerz, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1958.

Eine besonders glatte Synthese des Diamino-triazins (72% d.Th.) ergibt sich aus der Umsetzung des Dicyandiamids mit Formamid^{69a}). Dieses Verfahren dürfte wegen seiner Einfachheit und der guten Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe das geeignetste zur Darstellung dieser Verbindung sein.



Die Reaktion des S-Methyl-isothioharnstoffs (CIX) mit Formamid führt in glatter Reaktion zu dem bisher unbekannten 2-Methylmercapto-4-amino-s-triazin (CX)^{69a}). Den Reaktionsverlauf formulieren wir wie folgt:



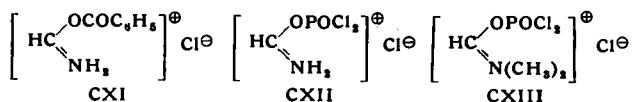
Der Konstitutionsbeweis wurde durch die Umsetzung des erhaltenen 2-Methylmercapto-4-amino-s-triazins mit Dimethylamin zum bekannten⁶⁹) 2-Dimethylamino-4-amino-s-triazin erbracht.

Die Methylmercapto-Gruppe kann leicht durch die Hydrazin-Gruppe ausgetauscht werden; durch kurzes Kochen mit Hydrazin-hydrat-Lösung erhält man in nahezu quantitativer Ausbeute das 2-Hydrazino-4-amino-s-triazin^{69a}), das wiederum Ausgangsstoff für weitere Umsetzungen ist.

O. Säureamid-Säurechlorid-Addukte und ihre Verwendung zu Synthesen

1. Amidin-Synthesen

Zur Deutung der Bildung des Tris-formylamino-methans aus Formamid und Säurechloriden haben wir als Zwischenverbindung ein Addukt aus Formamid und Säurechlorid angenommen. Aus der ätherischen Lösung von Formamid und Benzoylchlorid konnten wir ein hygroskopisches, kristallines Produkt isolieren, dem wir die Struktur CXI zuerteilen⁶¹). In analoger Weise wäre das Addukt aus Formamid und Phosphor-oxychlorid gemäß CXII zu formulieren. Die Struktur derartiger Verbindungen konnten wir an dem Addukt aus Dimethylformamid und Phosphor-oxychlorid aufklären, das wir ebenfalls kristallisiert erhielten⁷⁰). Gestützt auf das IR-Spektrum schreiben wir diesem Addukt die Struktur CXIII zu^{70, 71}).



Das Dimethylformamid - Phosphoroxychlorid - Addukt spielt bei der Aldehyd-Synthese nach *Vilsmeier* und *Haack* eine Rolle. Im folgenden sind einige weitere Umsetzungen mit diesem Addukt beschrieben.

Durch Umsetzung des Adduktes mit einem Amin erhält man zunächst das Hydrochlorid des Amidins, daraus bei

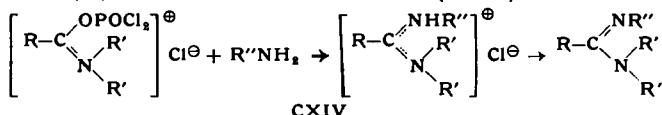
⁶⁹) O. Cläuder u. G. Bulcsu, Magyar Chem. Folyóirat [Ung. Z. Chem.] 57, 68 [1951]; vgl. C. A. 46, 4023 [1952].

⁷⁰) H. Brederick, R. Gompper, K. Klemm u. H. Rempfer, Chem. Ber. 92, 837 [1959].

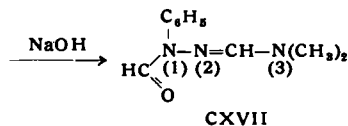
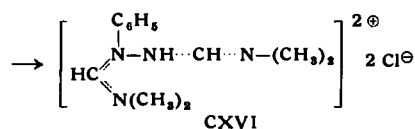
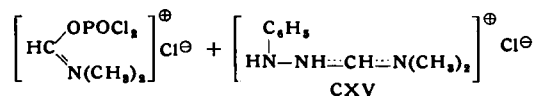
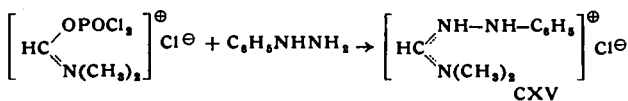
⁷¹) C. Jutz, Chem. Ber. 91, 850 [1958].

Zugabe von Lauge das freie Amidin⁷⁰). Die Isolierung des Adduktes ist nicht nötig; es genügt, das in Benzol gelöste Phosphor-oxychlorid zur Lösung des Dimethylformamids in Benzol zuzutropfen und nach kurzer Zeit das ebenfalls in Benzol gelöste Amin zuzugeben.

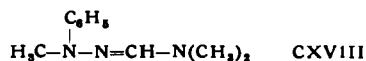
Diese Amidin-Synthese wurde von uns mit zahlreichen Aminen ausgeführt (Anilin, p-Toluidin, α-Naphthylamin, Benzylamin, β-Phenyläthylamin, Cyclohexylamin und N-Butylamin). An Stelle von Dimethylformamid lassen sich allgemein N-disubstituierte Säureamide verwenden. Damit liegt, in Ergänzung der bereits bekannten Amidin-Synthesen, eine mit sehr guten Ausbeuten verlaufende Synthese von N,N'-trisubstituierten Amidinen (CXIV) vor:



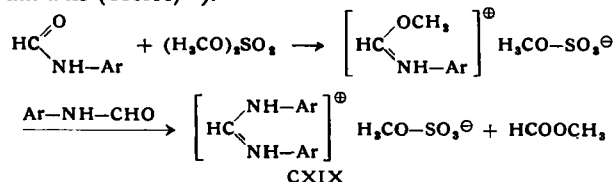
Setzt man anstelle von Aminen Hydrazin ein, so gelangt man zu den bisher unbekannten Formyl-formamidrazonen. Mit Phenylhydrazin z. B. erhält man das N-3,N-3-Dimethyl-N-1-phenyl-N-1-formyl-formamidrazon (CXVII). Die Reaktion besteht aus den beiden folgenden Teilreaktionen:



Die Teilreaktion 1 entspricht der Bildung eines Amidins aus Aminen (s. o.). In der Reaktion 2 reagiert das Formamidrazon CXV wie ein sekundäres Amin mit noch unverändertem Phosphoroxychlorid-Addukt zum Zwischenprodukt CXVI, welches gleichzeitig ein Amidrazonium-Salz (protoniert am N-2) und Amidinium-Salz ist. Der Formamidinium-Rest am N-1 ist durch die positive Ladung am N-2 in seiner Mesomerie gestört und erleidet durch Alkali eine sofortige Hydrolyse zur Formyl-Verbindung CXVII. Verwendet man N-Methyl-N-phenyl-hydrazin für die Umsetzung, so bleibt die Reaktion infolge Fehlens der NH-Gruppe auf der Stufe des Formamidrazons stehen, und man erhält das N-1,N-3,N-3-Trimethyl-N-1-phenyl-formamidrazon (CXVIII).



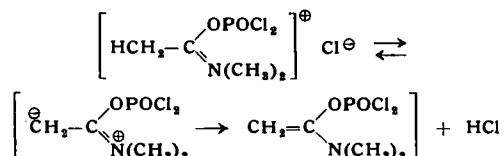
Im Anschluß an die Darstellung des Formamidins und Tris-formylaminomethans untersuchten wir das Verhalten substituierter Formamide gegenüber Alkylierungsmitteln. Während Mono- und Dimethylformamid von Alkylierungsmitteln (mit Ausnahme von tert. Oxonium-Salzen) nicht angegriffen wird, erhält man aus Formanilid (= Phenylformamid) und Dimethylsulfat in Benzol in guter Ausbeute das methylschwefelsaure Salz des N,N'-Diphenyl-formamidins (CXIX)⁷⁰).



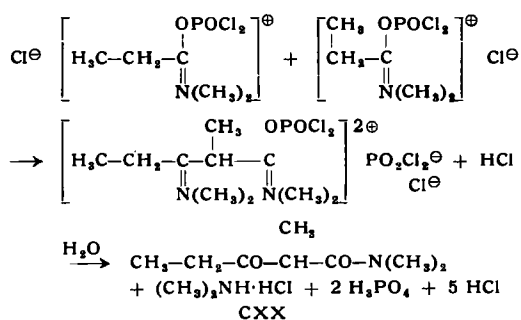
An Stelle des Formanilids lassen sich auch andere formylierte aromatische Amine einsetzen, an Stelle von Dimethylsulfat auch Benzolsulfonsäure-ester. Die N,N'-Diarylformamidine selbst sind schon lange bekannt; sie lassen sich u. a. durch Kondensation des N-Aryl-formamids mit einem Arylamin in Gegenwart von PCl_5 , PCl_3 oder POCl_3 darstellen.

2. Selbstkondensation N,N-disubstituierter Carbonsäure-amide ^{72, 73)}

Das Addukt aus N,N-Dimethyl-carbonsäureamid und Phosphoroxychlorid hat, wie die Amidin- und Formylamidrazon-Synthesen zeigen, eine erhöhte Reaktionsbereitschaft gegenüber nucleophilen Verbindungen. Gleichzeitig besitzt die α -ständige CH_2 -Gruppe, bedingt durch den induktiven Effekt der auf Stickstoff- und Sauerstoff verteilten positiven Ladung und die Mesomerie-Stabilisierung der nach Abspaltung eines Protons bzw. von Chlorwasserstoff verbleibenden Base eine besondere Reaktivität:



Diese Tatsache läßt sich zu einer neuen Synthese von β -Ketocarbonsäure-amiden auswerten: Gibt man eine benzolische Lösung von Phosphoroxychlorid (1 Mol) zu einer Lösung von N,N-Dimethylacetamid (1 Mol) in Benzol, so erhält man bei mäßig erhöhter Temperatur (70 °C) in guter Ausbeute Acetylacet-N,N-dimethylamid. Entsprechend lassen sich α -Propionyl-propionsäure-N,N-dimethylamid (aus N,N-Dimethyl-propionsäureamid), α -Butyrylbuttersäure-N,N-dimethylamid (aus N,N-Dimethyl-butyrinamid), α -Valeryl-valeriansäure-N,N-dimethylamid (aus N,N-Dimethyl-valeriansäureamid), α -Capronyl-capronsäure-N,N-dimethylamid (aus N,N-Dimethylcapronsäureamid) und α -Capriny-caprinsäure-N,N-dimethylamid (aus N,N-Dimethylcaprinsäureamid) darstellen. Am Beispiel der Synthese des α -Propionyl-propionsäure-N,N-dimethylamids (CXX) sei der Reaktionsablauf formuliert:



Den Strukturbeweis für die bisher nicht bekannten β -Ketocarbonsäure-dimethylamide haben wir durch Synthesen über die entsprechenden Ketene ⁷⁴⁾ sowie durch Keton-Spaltung erbracht.

3. Eine neue α -Amino-chinolin-Synthese ^{75, 75)}

Bei der Übertragung der Amidin-Synthese auf N,N-Dimethyl- β -ketosäure-amide und aromatische Amine in Gegenwart von Phosphoroxychlorid gelangten wir zu einer neuen Chinolin-Synthese. Wird das Acetylacet-dimethyl-

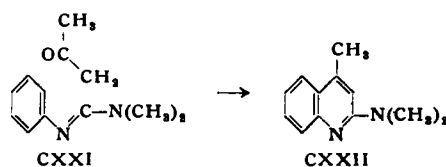
⁷²⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. K. Klemm, Chem. Ber. 92, 1456 [1959].

⁷³⁾ H. Bredereck, R. Gompper u. K. Klemm, diese Ztschr. 71, 32 [1959].

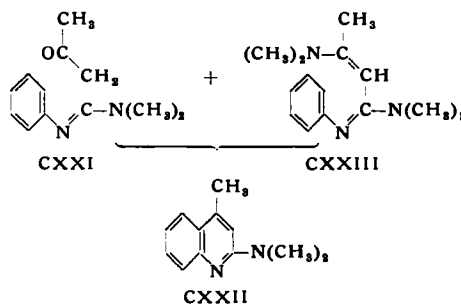
⁷⁴⁾ J.-C. Sauer, J. Amer. chem. Soc. 69, 2444 [1947]; H. Bredereck, R. Gompper u. K. Klemm, Chem. Ber. 92, 1456 [1959].

⁷⁵⁾ K. Klemm, Dissertation, T. H. Stuttgart 1959.

amid mit Anilin und Phosphoroxychlorid umgesetzt, so entsteht erwartungsgemäß das Amidin (CXXI), das (ohne daß man es isoliert) beim Behandeln mit Schwefelsäure unter Abspaltung von Wasser das 2-Dimethylamino-4-methyl-chinolin (CXXII) in 19% Ausbeute ergibt.

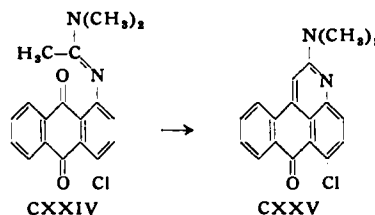


Die geringe Ausbeute ist auf die gleichzeitig eintretende Bildung des β -Anilino-crotonsäure-dimethylamids zurückzuführen. Seine Entstehung läßt sich auf folgende Weise verhindern: Setzt man das β -Dimethylamino-crotonsäure-dimethylamid ein – die Verbindung ist aus Acetylacet-dimethylamid mit Dimethylamin leicht erhältlich (Ausb. 90%) –, so bildet sich ein Gemisch etwa gleicher Teile N,N-Dimethyl-N'-phenyl-acetylacetamidin (CXXI) und N,N-Dimethyl-N'-phenyl- β -dimethylamino-crotonylamidin (CXXIII). Dieses Gemisch liefert mit Schwefelsäure das 2-Dimethylamino-4-methyl-chinolin (CXXII), nunmehr in 60-proz. Ausbeute.



Diese Synthese läßt sich mit verschiedenen aromatischen Aminen ausführen ⁷⁶⁾. Wir haben bisher m-Toluidin, p-Anisidin, m-Anisidin, α - und β -Naphthylamin eingesetzt. Die Ausbeuten liegen bei etwa 50%. Eine o-Substitution zur Amino-Gruppe (o-Toluidin, o-Chloranilin) erschwert die Reaktion, die Ausbeuten sind dann nur gering. α -Amino-pyridin reagiert nicht in der angegebenen Weise.

In diesem Zusammenhang sei noch eine weitere Kombination von Amidin-Synthese und Ringschluß-Reaktion geschildert: Dimethyl-acetamid und 1-Amino-4-chlor-anthracinon geben mit Phosphoroxychlorid das entsprechende Amidin (N,N-Dimethyl-N'-[4-chlor-anthracinonyl-(1)]-acetamidin, CXXIV), das sich durch Erhitzen in Nitrobenzol in Gegenwart von Natriumacetat glatt in das 6-Dimethylamino-4'-chlor[anthrono-10'-1'·11'·9':2.3.4-pyridin] (CXXV) überführen läßt ⁷⁶⁾ (Ausb. 76%).



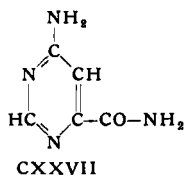
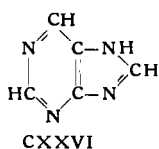
P. Umsetzungen mit Formamid in der Gasphase

1. Darstellung des Purins sowie eines Pyrimidin-Derivats

Es wurde bereits erwähnt, daß man bei der Umsetzung von Xanthin mit Formamid im Autoklaven Hypoxanthin erhält, daß aber die Aufarbeitung infolge der Entstehung weiterer, ebenfalls ein Pikrat liefernder Verbindungen schwierig ist. Dieser Befund war Veranlassung, Formamid für sich allein im Autoklaven zu erhitzen. Aus den Zersetzungsprodukten konnte in geringer Menge Purin(CXXVI)

⁷⁶⁾ B. Föhlich, Diplomarbeit, T. H. Stuttgart 1959.

(ca. 1% des eingesetzten Formamids) sowie eine als 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amid (CXXVII) identifizierte Verbindung isoliert werden⁷⁷⁾.

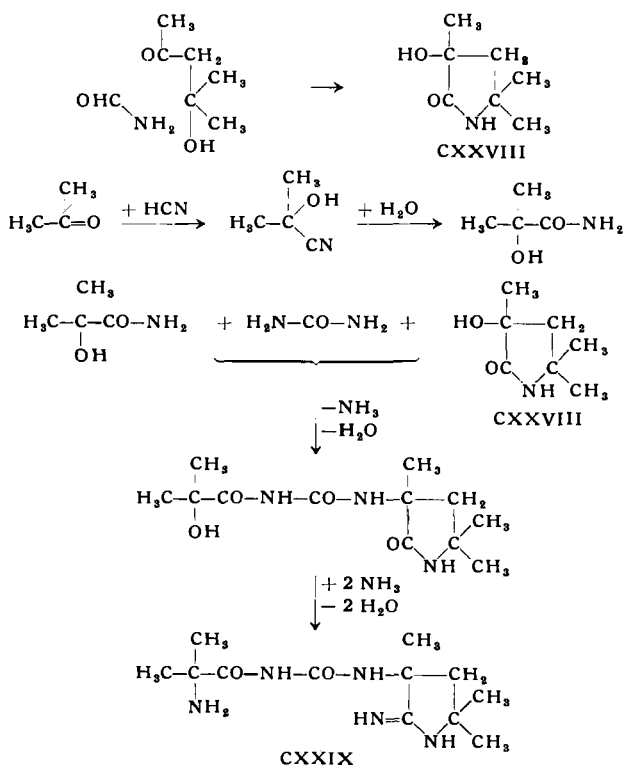


Die Bedeutung dieses Versuchs liegt weniger in der Möglichkeit einer präparativen Darstellung von Purin, als vielmehr in der Tatsache seiner Entstehung an sich. Es darf angenommen werden, daß unter den Versuchsbedingungen neben Formamid im wesentlichen gasförmige Folgeprodukte des Formamids, z. B. CO, CO₂, NH₃, H₂O, HCN, H₂ vorliegen, die wesentlichen Anteil an der Bildung des Purins haben. Es sei weiter darauf hingewiesen, daß das Molekül des 6-Amino-pyrimidin-carbonsäure-(4)-amids, für dessen Bildung das gleiche gilt, schon eine Andeutung eines Adenin-Moleküls zeigt. Am Ende eines Berichtes experimenteller Ergebnisse mag es erlaubt sein, eine durch nichts belegte Annahme in eine Frage zu kleiden: Ist es nicht denkbar, daß in einer frühen erdgeschichtlichen Entwicklungsperiode die für die Entstehung und Fortpflanzung des Lebens so wichtigen Pyrimidine und Purin-Körper auf einem ähnlichen Weg entstanden sind?

2. Umsetzungen mit Aceton⁷⁸⁾ und Methyl-äthyl-keton⁷⁹⁾

Formamid läßt sich durch ein auf 450 °C erhitztes Glasrohr leiten, ohne daß es bei kurzer Verweilzeit merklich zersetzt wird. Dagegen tritt bei 350 °C über Aluminiumoxyd vollständige Zersetzung ein, im wesentlichen unter Bildung von CO und NH₃, außerdem HCN und H₂O. Diese Versuche veranlaßten uns, Carbonyl-Verbindungen mit Formamid in der Gasphase über Aluminiumoxyd umzusetzen.

Leitet man ein Gemisch von Formamid und Aceton (3:1) bei ca. 300 °C über einen Aluminiumoxyd-Kontakt, so erhält man als Hauptprodukt (17% bezogen auf Aceton) eine kristalline Verbindung, die auf Grund eingehender chemischer und spektroskopischer Untersuchungen die



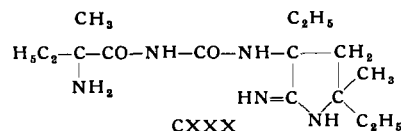
⁷⁷⁾ H. Brederick, H. Ulmer u. H. Waldmann, Chem. Ber. 89, 12 [1956].

⁷⁸⁾ H. Brederick, R. Gompper u. H. Seiz, Liebigs Ann. Chem. 604, 178 [1957].

⁷⁹⁾ H. Brederick, R. Gompper u. H. Keck, Chem. Ber. 92, 1918 [1959].

Struktur des N-(α -Amino-isobutyryl)-N'-(2-imino-3.5.5-trimethyl-3-pyrrolidinyl)-harnstoffs (CXXIX) besitzt. Die Verbindung kann man sich aus je einem Molekül Aceton, Formamid (das als Zersetzungsprodukte u. a. Blausäure und Wasser liefert), Harnstoff, 2 Molekülen Ammoniak und dem α -Hydroxy-pyrrolidon-Derivat CXXVIII (3-Hydroxy-3.5.5-trimethyl-pyrrolidon-2) entstanden denken. Das letztere dürfte aus 2 Molekülen Aceton über primär entstandenen Diacetonalkohol und Formamid gebildet worden sein.

Führt man die entsprechende Reaktion mit Methyl-äthyl-keton und Formamid bei 250 bis 260 °C aus, so erhält man in verhältnismäßig guter Ausbeute den N-(α -Amino-isovaleryl)-N'-(2-imino-3.5-diäthyl-5-methyl-3-pyrrolidinyl)-harnstoff (CXXX)⁷⁹⁾.



Arbeitet man hingegen bei 350 bis 360 °C, so isoliert man als Hauptprodukt α -Amino- α -methyl-butyronitril, entstanden aus Methyl-äthylketon und den Formamid-Zerfallsprodukten Blausäure und Ammoniak. Daneben findet man eine kleine Menge 5-Methyl-5-äthyl-hydantoin.

Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen Reaktionen mit Ketonen ergeben Aldehyde unter den gleichen Bedingungen Pyrimidin-Basen⁸⁰⁾. Es findet also lediglich eine Umsetzung zwischen Aldehyd und dem aus Formamid stammenden Ammoniak statt. Reaktionen zwischen Aldehyden und Ammoniak in der Gasphase hat bereits früher A. E. Tschitschibabin⁸¹⁾ beschrieben.

Q. Arbeitsvorschriften

Xanthin aus Harnsäure⁸⁾

5 g Harnsäure, 50 ccm Formamid und 0,5 ccm Wasser werden 1 h unter Rückfluß (Steigrohr) zum Sieden erhitzt. Man läßt abkühlen und saugt das ausgeschiedene hellbraune Produkt ab. Ausb. 4,2 g (die Substanz enthält, wie das Papierchromatogramm zeigt, nur Xanthin, keine Harnsäure mehr). Reinigung: Man löst das Rohprodukt in verd. NaOH, kocht auf, gibt einige Tropfen Wasserstoffperoxyd zu und läßt in siedende verd. Essigsäure eintropfen. Ausb. 3,7 g. Bei größeren Ansätzen müssen die Bedingungen etwas abgeändert werden.

Theophyllin aus 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil¹⁴⁾

10 g 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil und 4,5 g Natriumnitrit werden in 50 ccm Formamid auf 60 °C erwärmt und innerhalb von 10 min tropfenweise unter Rühren mit 10 ccm Ameisensäure versetzt. Dabei scheidet sich die 5-Nitroso-Verbindung ab. Innerhalb weiterer 10 min erhitzt man auf 100 °C und gibt 1,5 bis 2 g Natriumdithionit in kleinen Anteilen zu, wobei die Temperatur auf ca. 130 bis 140 °C steigt und eine gelbe Lösung entsteht. Das Reaktionsgemisch wird auf 180 bis 200 °C erhitzt (Steigrohr) und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, das Filtrat mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Ausb. 9 bis 10 g (78 bis 87 %); nach Umkristallisieren aus Alkohol Fp 270 °C.

Pyrimidin aus 1-Methoxy-1.3.3-triäthoxy-propan⁴⁸⁾

20 g 1-Methoxy-1.3.3-triäthoxy-propan läßt man innerhalb 6 h zu einem Gemisch aus 100 g Formamid, 20 g Ammoniumformiat und 2 ccm Wasser bei 180 bis 190 °C zutropfen. Man erhitzt weitere 2 h, wobei der entstehende Alkohol über eine Kolonne abdestilliert wird, läßt abkühlen, versetzt mit verd. NaOH und extrahiert 30 h mit Chloroform. Das Chloroform wird über Na₂SO₄ getrocknet und über eine Kolonne destilliert. Das zurückbleibende Pyrimidin reinigt man durch wiederholte Destillation. Kp₇₅₀ 122 bis 125 °C; Ausb. 5,5 g (65 %).

⁸⁰⁾ H. G. Meisel, Dissertation, T. H. Stuttgart 1956.

⁸¹⁾ A. E. Tschitschibabin, P. A. Moshkin u. L. S. Tjaschelova, J. prakt. Chem. 107, 109 [1924]; A. E. Tschitschibabin u. M. Oparina, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1877 [1927]; J. prakt. Chem. 107, 145 [1924].

4-Methyl-pyrimidin aus β -Keto-butyrinaldehyd-dimethylacetal⁴⁸⁾

In einem 2-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und aufsteigendem, weitem Liebig-Kühler, der über eine Brücke mit einem absteigenden Dimroth-Kühler verbunden ist, erhitzt man 700 ccm Formamid, 50 g Ammoniumformiat und 20 ccm Wasser auf 190 °C und tropft unter kräftigem Rühren im Verlauf von 5 h 400 g β -Keto-butyrinaldehyd-dimethylacetal zu. Man erhitzt noch 1 bis 2 h, gießt das abgekühlte Reaktionsgemisch in 1 l 1 n NaOH und extrahiert ca. 30 h mit Chloroform. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 destilliert man zunächst das Chloroform über eine Kolonne ab und anschließend den dunkelgefärbten Rückstand i.Vak. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Kolonne fraktioniert destilliert. $K_{p_{760}}$ 141 bis 142 °C; Ausb. 200 bis 220 g.

4-n-Propyl-pyrimidin aus n-Propyl-(β -chlorvinyl)-keton⁴⁹⁾

20 g n-Propyl-(β -chlorvinyl)-keton (hergestellt aus n-Propylacetylen und Acetylchlorid⁵²⁾) werden innerhalb 6 h zu 120 g Formamid bei 180 °C zugetropft. Anschließend wird noch 1 h erhitzt, nach Abkühlen mit verd. NaOH versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Äthers reinigt man das n-Propyl-pyrimidin durch Vakuumdestillation. $K_{p_{12}}$ bis 15 82 bis 88 °C; $K_{p_{760}}$ 175 bis 178 °C; Ausb. 9 g (60 %). Nach Destillation über eine Drehbandkolonne $K_{p_{60}}$ 94 bis 95 °C; n_D^{20} 1,4883.

5-Methyl-pyrimidin aus 2-Methyl-3-diäthylamino-acrolein⁵⁰⁾

Die Lösung von 193 g 2-Methyl-3-diäthylamino-acrolein (s. u.) in 100 ccm Formamid wird innerhalb 5 h zu 500 ccm Formamid getropft, das im Ölbad auf 180 °C gehalten wird. Man erhitzt noch 1 h, versetzt nach dem Abkühlen mit 100 ccm Pottasche-Lösung und 200 ccm Wasser und extrahiert 24 h mit Chloroform. Die Chloroform-Lösung wird mit K_2CO_3 getrocknet und über eine 80 cm hohe Vigreux-Kolonne (Rücklaufverhältnis 1:30) destilliert. $K_{p_{733}}$ 153,5 bis 153,9 °C; $K_{p_{760}}$ 159,5 bis 160,0 °C; Ausb. 109 g (85 %).

2-Methyl-3-diäthylamino-acrolein wird nach Arnold u. Sorm^{51,53)} auf folgende Weise hergestellt: Man löst 335 g N,N-Diäthylformamid in 400 ccm 1,2-Dichloräthan und leitet unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 110 g Phosgen ein. Das Diäthylformamid-Phosgen-Addukt fällt als breiiger Niederschlag aus. Man verdünnt mit 200 ccm Äthylchlorid und tropft innerhalb 1 h 132 g Propionaldehyd-diäthylacetal zu. Die Lösung wird langsam auf 75 °C (Badtemperatur) erwärmt und 15 min bei dieser Temperatur gehalten, wobei das ausgefallene Addukt wieder in Lösung geht. Man kühlt mit Eis und setzt dem Reaktionsgemisch nacheinander 500 g gestoßenes Eis und 400 ccm konz. Pottasche-Lösung zu, letztere zunächst tropfenweise, nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung rasch. Nach Abdestillieren des Dichloräthans auf siedendem Wasserbad wird der Rückstand so lange mit Wasser verdünnt, bis das ausgefallene Kaliumchlorid gelöst ist. Man schüttelt einmal mit 300 ccm und siebenmal mit je 100 ccm Chloroform aus, trocknet die vereinigten Chloroform-Extrakte mit K_2CO_3 , destilliert das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Rückstand i.Vak. $K_{p_{10-3}}$ 85 bis 98 °C; Ausb. 103 g (79 %).

Tris-formylamino-methan aus Formamid und Dimethylsulfat⁶¹⁾

Man erhitzt 126 g Dimethylsulfat und 450 g Formamid in einer Destillationsapparatur unter Wasserstrahl-Vakuum 1,5 h auf 70 bis 80 °C. Aus der klaren Reaktionslösung kristallisieren über Nacht 87 g (60 % bezogen auf Dimethylsulfat) Tris-formylamino-methan aus. F_p 165 bis 166 °C (Zers.). Die Verbindung ist in dieser Form für weitere Umsetzungen genügend rein.

4-Phenyl-pyrimidin aus Acetophenon und Tris-formylamino-methan⁶⁵⁾

12 g Acetophenon, 29 g Tris-formylamino-methan, 20 ccm Formamid und 1 g p-Toluolsulfonsäure werden langsam auf 160 °C erhitzt (Steigrohr, CaCl_2 -Verschluß). Es empfiehlt sich, einige Siedesteinchen zuzusetzen. Die Reaktionsmischung wird 8 h auf dieser Temperatur gehalten, nach Abkühlen mit überschüssiger 1 n NaOH versetzt und mehrfach mit kleinen Mengen Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet die Chloroform-Extrakte mit Na_2SO_4 und destilliert über eine Kolonne. $K_{p_{14}}$ 140 bis 144 °C; Ausb. 11,2 g (72 %).

s-Triazin aus Tris-formylamino-methan und Formamid⁶³⁾

58 g Tris-formylamino-methan und 90 g Formamid werden in einer Destillationsapparatur auf 160 °C bis zur völligen Lösung erhitzt. Man evakuiert (bei 160 °C) auf 70 mm Hg und kühlt die

Vorlage mit Kohlensäure-Methanol. Innerhalb von 1 h gehen 14 g (43 %) rohes s-Triazin über, das durch Destillation oder Vakuum-Sublimation gereinigt werden kann. $K_{p_{760}}$ 112 bis 115 °C; F_p 80 bis 81 °C.

2-Amino-s-triazin aus Guanidinium-carbonat und Tris-formylamino-methan⁶³⁾

18 g Guanidinium-carbonat (0,1 Mol) und 77,5 g Tris-formylaminomethan (0,5 Mol) werden in 100 ccm Dimethylformamid aufgeschlämmt und unter Rühren zum Sieden erhitzt (Badtemperatur 160 bis 170 °C). Nachdem alles in Lösung gegangen ist, rührt man die Reaktionslösung noch 3 h unter Rückfluß. Beim Erkalten scheidet sich ein dünner Kristallbrei ab, aus dem durch scharfes Absaugen und Waschen des Rückstandes mit eiskaltem Wasser 15 g (78 %) 2-Amino-s-triazin gewonnen werden; F_p 226 °C. Durch Einengen der Mutterlauge i.Vak. (12 mm Hg) auf dem Wasserbade kann die Ausbeute um weitere 2 g (10 %) eines allerdings weniger reinen Produktes erhöht werden.

4-Phenyl-imidazol aus Acetophenon, Brom und Formamid³⁰⁾

Man löst 16,6 g Acetophenon in 29 g Formamid und tropft bei 65 bis 70 °C im Verlauf von 1 h 24 g Brom ein. Anschließend fügt man langsam 151 g Formamid zu, steigert die Temperatur innerhalb 1 h auf 185 °C und hält weitere 5 h auf dieser Temperatur. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit verd. NaOH alkalisch gemacht und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Zur Reinigung kocht man das Produkt zweimal mit verd. HCl unter Zusatz von Aktivkohle auf, filtriert und fällt aus dem Filtrat das 4-Phenyl-imidazol mit verd. Natronlauge. Anschließend wird noch zweimal aus Butylacetat und einmal aus Äthanol/Wasser (3:1) umkristallisiert. F_p 128 °C; Ausb. 11,2 g (54 % bezogen auf Acetophenon).

4-Methyl-5-phenyl-oxazol aus α -Brom-propionphenon und Formamid-Schwefelsäure⁴⁴⁾

Ein in der Kälte bereitetes Gemisch aus 45 g konz. Schwefelsäure und 90 g Formamid läßt man innerhalb von 10 bis 15 h in die auf 135 °C erhitzte Lösung von 94 g α -Brom-propionphenon in 203 g Formamid eintropfen. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen in 1 l Wasser gegossen und viermal mit je 250 ccm Äther ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten Äther-Lösungen mit Natriumsulfat und destilliert den Äther über eine Kolonne (um Verluste an 4-Methyl-5-phenyl-oxazol zu vermeiden) ab. Der Rückstand wird über eine 20 cm-Vigreux-Kolonne destilliert. $K_{p_{11}}$ 128 °C; Ausb. 47 g (67 %).

N-Triphenylmethyl-formamid aus Triphenylmethylechlorid und Formamid⁵⁶⁾

10 g Tritylchlorid und 16 g Formamid werden langsam erhitzt (Steigrohr); die Reaktion setzt bei ca. 110 °C ein und wird durch etwa 10 min Erhitzen auf 150 °C zu Ende geführt. Man entfernt das überschüssige Formamid durch Digerieren mit Wasser und kristallisiert den Rückstand aus Aceton um. F_p 203 °C; Ausb. 10 g (94 %).

N-Xanthyl-thiobenzamid aus Xanthidrol und Thiobenzamid⁵⁶⁾

Zu 6,6 g Xanthidrol in 100 ccm absol. Xylol gibt man unter starkem Rühren langsam 4,5 g Thiobenzamid und rührt zunächst 5-10 min in der Kälte, fügt dann bei 60 bis 70 °C 3 bis 4 g wasserfreies Zinkchlorid zu (Feuchtigkeitsausschluß), erhitzt weitere 2 h auf 80 °C, filtriert heiß, kühlt in Eis-Kochsalz-Mischung ab und setzt 20 ccm Ligroin zu. Ausb. 9,7 g (92 %). Nach Umkristallisieren aus Xylol F_p 161 bis 162 °C.

Acetessigsäure-dimethylamid aus N,N-Dimethyl-acetamid^{72,73)}

Zu einer Lösung von 57,5 g Phosphoroxychlorid in 70 ccm absol. Benzol läßt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 32,7 g N,N-Dimethyl-acetamid, gelöst in 50 ccm absol. Benzol, zutropfen, erhitzt 6 bis 7 h unter Rückfluß zum Sieden und erwärmt nach Abdestillieren des Lösungsmittels den Rückstand i.Vak. 2 h auf 70 bis 80 °C. Nach Zugabe von 500 ccm Benzol werden unter Rühren und Kühlen 30 ccm eiskaltes Wasser, danach eine Lösung von 30 g NaOH in 50 ccm Wasser tropfenweise zugegeben, 1 h bei Raumtemperatur stehen gelassen und 50 g wasserfreies, pulverisiertes Natriumcarbonat langsam eingetragen. Man rührt das ausgeschiedene Salzgemisch kräftig durch, dekantiert die benzolische Schicht, digeriert noch zweimal mit je 200 ccm Benzol, trocknet die vereinigten Benzol-Lösungen über Natriumcarbonat und destilliert das Lösungsmittel i.Vak. ab. Destillieren des Rückstandes liefert 0,8 g Vorlauf ($K_{p_{12}} \leq 105$ °C) und 18,1 g (75 %) Acetessigsäure-dimethylamid ($K_{p_{12}}$ 105 bis 118 °C, n_D^{20} 1,4698); nach nochmaliger Destillation über eine 20 cm-Vigreux-Kolonne $K_{p_{10}}$ 109 °C. n_D^{20} 1,4710.

Eingegangen am 14. Juli 1959 [A 998]

⁵²⁾ Nach Org. Syntheses 32, 27.

⁵³⁾ Z. Arnold u. F. Sorm, Kollekt. czechoslov. chem. Commun. 22 (3), 452 [1958].