

HELLMUT BREDERECK, GERHARD SIMCHEN und HELGA TRAUT

Säureamid-Reaktionen, II¹⁾

Zur Pyrimidin-Synthese aus Tris-formamino-methan und CH-aciden Verbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 4. Juni 1965)

Die Synthese 4,5-disubstituierter Pyrimidine aus Tris-formamino-methan bzw. Formamidinacetat und CH-aciden Verbindungen erfolgt über einen Angriff an der aktivierten CH₂-Gruppe unter Bildung von Formaminomethylen- bzw. Formamidinomethylen-Verbindungen und anschließende Cyclisierung. Es wird u. a. die Synthese des 4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidins beschrieben.

Die Umsetzung von Tris-formamino-methan mit CH-aciden Verbindungen (Ketone²⁾, Malonester³⁻⁶⁾ hatte in einer Einstufenreaktion zu einer glatt verlaufenden Pyrimidin-Synthese geführt. Bei der Umsetzung von Tris-acylamino-methanen (Tris-acetamino-, Tris-propionylamino-, Tris-butyrylamino-, Tris-benzamino- und Tris-[*p*-methoxy-benzamino]-methan) mit aromatischen Ketonen waren als Hauptprodukte [β -Acylamino-vinyl]-phenyl-ketone, die Vorstufen der Pyrimidine, erhalten worden, als Nebenprodukte die entsprechenden Pyrimidine⁷⁾.

Der erste Reaktionsschritt dieser Pyrimidin-Synthese dürfte daher eine Formylierung der aktivierten CH₂-Gruppe durch das bei der Zersetzung des Tris-formamino-methans entstehende Formylformamidin⁸⁾ sein. Die nachfolgend geschilderten Untersuchungen bestätigen diese Annahme.

Entsprechend den beiden elektrophilen Zentren im Formylformamidin sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten für den nucleophilen Angriff der CH-aciden-Verbindung gegeben, des weiteren sind drei Eliminierungsreaktionen denkbar. Als am wenigsten wahrscheinlich erscheint wegen des geringen elektrophilen Potentials des Formyl-C-Atoms die Reaktion nach (3) (S. 3884).

Wir konnten zunächst bei der Umsetzung von Tris-formamino-methan mit Malonsäure-dimethylester unter bestimmten Reaktionsbedingungen (2 stdg. Erwärmen auf 150° in Dimethylformamid als Lösungsmittel) als Zwischenstufe Formamino-

¹⁾ XLVIII. Mitteil.: H. Brederreck, F. Effenberger und E. Henseleit, Chem. Ber. 98, 2887 (1965).

²⁾ H. Brederreck, R. Gompper und B. Geiger, Chem. Ber. 93, 1402 (1960).

³⁾ H. Brederreck, F. Effenberger und E. H. Schweizer, Chem. Ber. 95, 803 (1962).

⁴⁾ H. Keck, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1959.

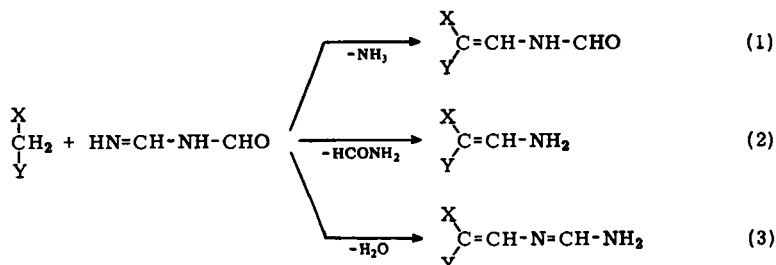
⁵⁾ Ch. Mohr, Diplomarb. und Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1961 und 1962.

⁶⁾ H. Brederreck, R. Gompper, H. G. v. Schuh und G. Theilig, Angew. Chem. 71, 753 (1959).

⁷⁾ H. Brederreck, F. Effenberger und H. J. Treiber, Chem. Ber. 96, 1505 (1963).

⁸⁾ H. Brederreck, F. Effenberger und A. Hofmann, Chem. Ber. 96, 3260 (1963).

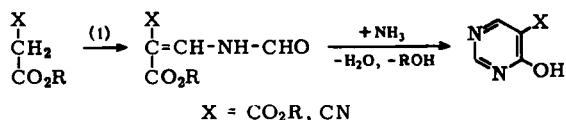
methylen-malonsäure-dimethylester (18%) abfangen, außerdem war bereits wenig (2%) 4-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-pyrimidin entstanden.



Die Möglichkeit, daß zunächst nach (2) unter Abspaltung von Formamid die Aminomethylen-Verbindung entsteht, die dann in einem weiteren Reaktionsschritt mit Formamid die Formaminomethylen-Verbindung bildet, konnten wir durch Arbeiten in großer Verdünnung von Dimethylformamid ausschließen, wobei die entsprechende Aminomethylen-Verbindung nicht erhalten wurde.

Analoge Ergebnisse erhielten wir bei der Umsetzung von Cyanessigsäure-methylester mit Tris-formamino-methan.

Somit verläuft die Pyrimidin-Synthese mit Tris-formamino-methan nach (1):



Cyanessigester zeigt gegenüber Malonester und Malodinitril insofern ein abweichendes Verhalten, als bisher mit Tris-formamino-methan Formaminomethylen-cyanessigester^{4,5)} und mit Formamidinacetat und s-Triazin Aminomethylen-cyanessigester^{9,10)} erhalten wurden, also lediglich Vorstufen der Pyrimidine.

Bei einem nochmaligen Versuch erhielten wir jetzt aus Cyanessigsäure-äthylester und Formamidinacetat nach 17stdg. Erhitzen auf 130–140° das bisher nicht beschriebene 4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin (30% Ausb.). Es handelt sich somit hinsichtlich der Reaktivität der Alkoxy-carbonyl-Gruppen in Malon- und Cyanessigester lediglich um einen graduellen Unterschied.

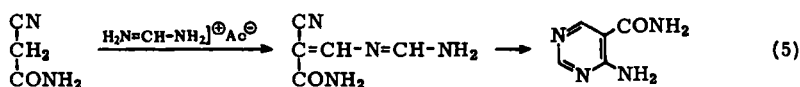
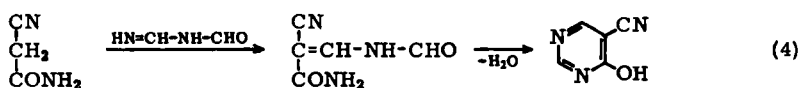
Ein weiterer Beweis für die intermediäre Bildung der Formaminomethylen-Verbindungen ergab sich bei der vergleichenden Umsetzung von Tris-formamino-methan bzw. Formamidinacetat mit CH-aciden Carbonsäureamiden (Cyanacetamid, Malonsäure-äthylester-amid und Malondiamid), die die für den Pyrimidin-Ringschluß erforderliche NH₂-Gruppe von vornherein enthalten.

Eine mit Tris-formamino-methan intermediär entstehende Formaminomethylen-Verbindung kann nur durch einen elektrophilen Angriff des Formylrestes auf die NH₂-Gruppe des Säureamid-Restes unter Eliminierung von Wasser zum Pyrimidin gemäß (4) führen. Eine mit Formamidinacetat intermediär gebildete Formamidino-

⁹⁾ A. Kreutzberger und Ch. Grundmann, J. org. Chemistry **26**, 1121 (1961).

¹⁰⁾ E. C. Taylor und W. A. Erhart, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3138 (1960).

methylen-Verbindung hingegen wird mittels der endständigen, stark nucleophilen Aminogruppe am elektrophilsten Teil des Moleküls, d. h. an der Cyan- bzw. Carbalkoxy-Gruppe nach (5) angreifen.



Die mit Cyanacetamid bzw. Malonsäure-äthylester-amid und Tris-formaminomethan bzw. Formamidinacetat jeweils erhaltenen unterschiedlichen Reaktionsprodukte (Tab.) bestätigen diese Überlegungen.

Übersicht über die bei den Umsetzungen von CH-aciden Verbindungen mit Tris-formaminomethan bzw. Formamidinacetat erhaltenen Reaktionsprodukte

Ausgangs- verbindung	Reaktionskomponente	Reaktionsprodukt	% Ausb.
Malonsäure- dimethylester	Tris-formamino- methan	Formaminomethylen- malonsäure-dimethylester	18
		4-Hydroxy-5-methoxy- carbonyl-pyrimidin	2
Cyanessigsäure- methylester	Tris-formamino- methan	Formaminomethylen-cyan- essigsäure-methylester	48
Cyanessigsäure- äthylester	Formamidinacetat	4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin	30
Cyanacetamid	Tris-formamino- methan	4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin	7
Cyanacetamid	Formamidinacetat	4-Amino-5-carbamoyl-pyrimidin	53
Malonsäure-äthyl- ester-amid	Formamidinacetat	4-Hydroxy-5-carbamoyl- pyrimidin	23
Malonsäure-äthyl- ester-amid	Tris-formamino- methan	4-Hydroxy-5-äthoxycarbonyl- pyrimidin	11
Malondiamid	Tris-formamino- methan	4-Hydroxy-5-carbamoyl- pyrimidin	39
Malondiamid	Formamidinacetat	4-Hydroxy-5-carbamoyl- pyrimidin	37

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Umsetzung von Malonsäure-dimethylester mit Tris-formamino-methan: Eine Lösung von 66.0 g (500 mMol) *Malonsäure-dimethylester*, 72.5 g (500 mMol) *Tris-formamino-methan* und 700 ccm Dimethylformamid wird 2 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das nicht umgesetzte *Tris-formamino-methan* abfiltriert (7.25 g = 10% der eingesetzten Menge), und aus dem Filtrat werden Dimethylformamid bei 14 Torr (Bad-Temp. 70–80°) und anschließend 46.0 g (= 70% der eingesetzten Menge) *Malonsäure-dimethylester* bei 10⁻³ Torr (Bad-Temp. 90–100°) abdestilliert. Zu dem Rückstand gibt man getrocknetes Aceton und saugt das hierbei ausfallende *4-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-pyrimidin* ab. Rohausb. 2.55 g, Schmp. 200–205°, aus Wasser Reinausb. 1.6 g (2%), Schmp. 209–210° (Lit.³⁾: 209°). Das nach Abdestillieren des Acetons aus dem Filtrat erhaltene Öl wird angerieben, das allmählich erstarrende Produkt auf einem Tonteller getrocknet (Rohausb. 22.9 g, Schmelzbereich 65–95°) und zweimal aus Aceton umkristallisiert. Reinausb. 16.7 g (18%) *Formaminomethylen-malonsäure-dimethylester*, Schmp. 95–97°.

$C_7H_9NO_5$ (187.2) Ber. C 44.90 H 4.85 N 7.49 Gef. C 44.85 H 5.21 N 7.47

Formaminomethylen-cyanessigsäure-methylester: 9.9 g (100 mMol) *Cyanessigsäure-methylester* und 14.5 g (100 mMol) *Tris-formamino-methan* werden langsam auf 160° erhitzt und 1 Stde. bei dieser Temp. belassen (Steigrohr). Das dunkelbraune dickflüssige Öl kristallisiert beim Stehenlassen über Nacht zu gelben Kristallen (Rohausb. 9.0 g, Schmp. 125–135°), die aus Äthanol/Benzol in Gegenwart von A-Kohle umkristallisiert werden. Reinausb. 7.5 g (48%) gelbe Blättchen, Schmp. 161–162° (Lit.⁴⁾: 167–168°).

$C_6H_6N_2O_3$ (154.1) Ber. C 46.76 H 3.92 N 18.18 CHO 18.83
Gef. C 46.83 H 4.05 N 18.22 CHO 19.55

4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin

a) 5.65 g (50 mMol) *Cyanessigsäure-äthylester* und 20.8 g (200 mMol) *Formamidinacetat* werden in 30 ccm Butanol langsam zum Sieden erwärmt und dann 17 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (130–140°). Aus der braunen Reaktionslösung fällt beim Abkühlen ein Niederschlag, eine zweite Fraktion erhält man durch Einengen der Mutterlauge i. Wasserstrahlvak. bei 80°. Rohausb. 3.0 g, Schmp. 200–220°, aus Äthanol/Wasser (A-Kohle) Ausb. 1.8 g (30%) farblose Nadeln, Schmp. 244–245°.

$C_5H_3N_3O$ (121.1) Ber. C 49.60 H 2.48 N 34.70 Gef. C 49.42 H 2.79 N 34.20

b) 4.2 g (50 mMol) *Cyanacetamid* und 7.25 g (50 mMol) *Tris-formamino-methan* werden, gut durchmischt, 1 Stde. auf 160° erhitzt (Steigrohr). Das schwarze Reaktionsprodukt wird mit Äthanol/Wasser extrahiert, der Extrakt mit A-Kohle behandelt und eingengt. Das hierbei ausfallende bräunliche Kristallgemisch wird abgesaugt, nochmals aus Äthanol/Wasser umkristallisiert und mit trockenem Aceton extrahiert, wobei das *4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin* in Lösung geht. Nach Einengen der Lösung zur Trockne Reinausb. 0.44 g (7.3%), Schmp. und Misch-Schmp. 244–245°.

Das bei der Extraktion mit trockenem Aceton zurückbleibende Produkt entspricht nach der Analyse einem unter Wasseraustritt entstandenen Kondensationsprodukt aus Formaminomethylen-cyanacetamid und Cyanacetamid, Schmp. 217–220°, Ausb. 0.48 g (4.7%).

$C_8H_7N_3O_2$ (205.2) Ber. C 46.83 H 3.44 N 34.12 Gef. C 46.29 H 3.78 N 34.04

4-Amino-Scarbamoyl-pyrimidin: Aus 4.2 g (50 mMol) *Cyanacetamid* und 20.8 g (200 mMol) *Formamidinacetat* in 30 ccm Butanol erhält man nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß bei 130–140°, wie bei *4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin* unter a) beschrieben, nach Umkristallisieren des mit Formamidinacetat verunreinigten Rohproduktes aus Äthanol/Wasser 3.6 g (53%) farblose Blättchen, Schmp. 258–260° (Lit.³⁾: 261°).

4-Hydroxy-5-äthoxycarbonyl-pyrimidin: 6.55 g (50 mMol) *Malonsäure-äthylester-amid* und 7.25 g (50 mMol) *Tris-formamino-methan* werden gut durchmischt, langsam auf 170° erhitzt und 1.5 Stdn. bei dieser Temp. gehalten. Die nach Stehenlassen in der Kälte aus der rötlichen Schmelze ausgefallenen gelben Kristalle werden mit Aceton gewaschen (Rohausb. 1.3 g, Schmp. 150–155°) und aus Äthanol in Gegenwart von A-Kohle umkristallisiert. Reinausb. 0.95 g (11%), Schmp. 185–186° (Lit.: 194–195°⁹), 185–187°⁴).

$C_7H_8N_2O_3$ (168.1) Ber. C 50.00 H 4.80 N 16.66 Gef. C 50.48 H 4.96 N 17.03

4-Hydroxy-5-carbamoyl-pyrimidin

a) Aus 6.55 g (50 mMol) *Malonsäure-äthylester-amid* und 20.8 g (200 mMol) *Formamidinacetat* in 30 ccm Butanol erhält man nach 6stdg. Erhitzen unter Rückfluß bei 130–140°, wie bei 4-Hydroxy-5-cyan-pyrimidin unter a) beschrieben, nach zweimaligem Umkristallisieren des mit Formamidinacetat verunreinigten Rohproduktes aus Äthanol/Wasser 1.6 g (23%) Reinausb., Schmp. 266–268° (Zers.) (Lit.³): 267°).

b) 5.1 g (50 mMol) *Malondiamid* und 7.25 g (50 mMol) *Tris-formamino-methan* werden, gut durchmischt, 1.5 Stdn. auf 170° erhitzt (Steigrohr). Beim Stehenlassen über Nacht entsteht aus dem roten Sirup eine nicht filtrierbare Masse, die auf einem Tonteller getrocknet wird. Rohausb. 3.5 g, Schmp. 180–220°, aus 50-proz. Äthanol in Gegenwart von A-Kohle Reinausb. 2.7 g (39%), Schmp. und Misch-Schmp. 266–268° (Zers.).

c) Aus 5.1 g (50 mMol) *Malondiamid* und 20.8 g (200 mMol) *Formamidinacetat* in 30 ccm Butanol erhält man, wie bei 4-Amino-5-carbamoyl-pyrimidin beschrieben, 2.55 g (37%) Reinausb., Schmp. und Misch-Schmp. 266–268°.

[263/65]