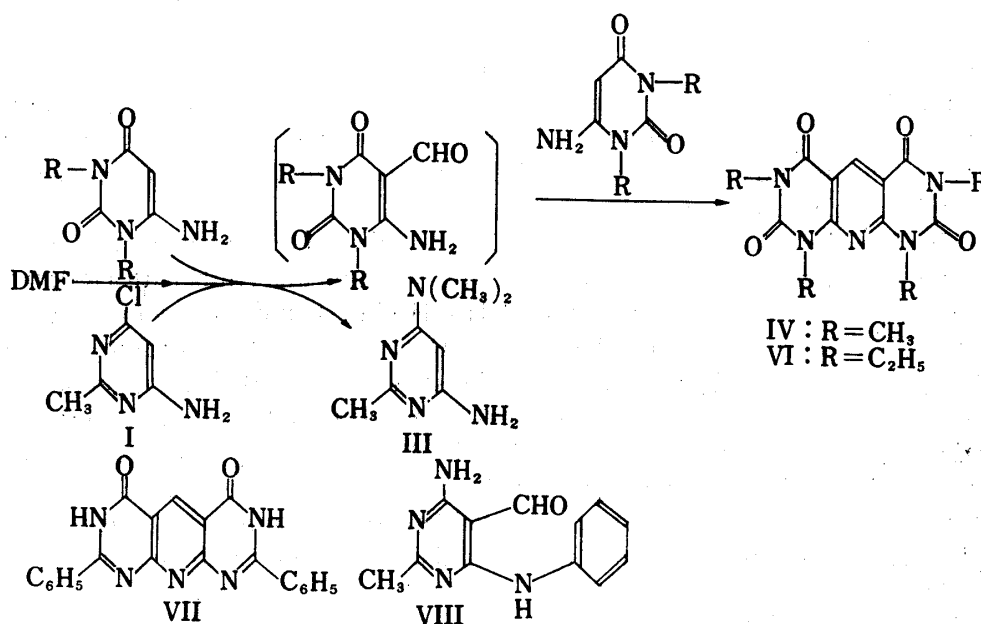


Intermolecular Dimethylamination and Formylation with Dimethylformamide

The reaction of disubstituted formamide such as DMF with phosphorus oxychloride which displays the formylation of aromatic, heterocyclic and activated olefin compounds is well known as Vilsmeier-Haack reaction. The use of dimethylformamide to replace active halogen atoms by dimethylamino-group has recently been reported.¹⁾ We wish to describe the first examples of the intermolecular simultaneous dimethylamination and formylation, which not only offer further versatility in Vilsmeier-Haack reaction, but which are applicable, in principle, to the reactions of other series as well as pyrimidine series.

Heating of equimolecular 4-amino-6-chloro-2-methylpyrimidine (I) and 6-amino-1,3-dimethyluracil (II) in excess DMF at 185° for 10 hr gave a mixture of 4-amino-6-dimethylamino-2-methylpyrimidine (III)²⁾ (93%) and 1,3,7,9-tetramethyl-2,4,6,8-tetraoxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydropyrido[2,3-*d*, 6,5-*d'*]dipyrimidine (IV)^{3,4)} (53%). The latter compound was also formed on heating II in DMF with other chloropyrimidines such as 4-amino-2,6-dichloropyrimidine, 6,6'-dichloro-2,2'-dimethyl-4,4'-iminodipyrimidine,⁵⁾ 4-amino-5,6-dichloro-2-methylpyrimidine⁶⁾ and 4-amino-2,5,6-trichloropyrimidine.⁶⁾ These chloropyrimidines underwent dimethylaminations except the chlorine atom at 5-position to give the corresponding dimethylaminopyrimidines. The formation of IV may be initiated by formylation of II followed by



condensation of the resulting 6-amino-1,3-dimethyl-5-formyluracil with unchanged II. The use of 6-amino-1,3-diethyluracil (V) instead of II in this reaction naturally afforded the corresponding 1,3,7,9-tetraethylpyrido[2,3-*d*, 6,5-*d'*]dipyrimidine (VI), mp 194—196° (45%).⁷⁾

- 1) N.D. Heindel and P.D. Kennewell, *Chem. Commun.*, 1969, 38.
- 2) F. Craveri and G. Zoni, *Bull. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, 16, 126 (1958) [*Chem. Abstr.*, 53, 13161 (1959)].
- 3) H. Bredereck, F. Effenberger and R. Sauter, *Chem. Ber.*, 95, 2049 (1962).
- 4) R.C. Elderfield and M. Wharmby, *J. Org. Chem.*, 32, 1638 (1967).
- 5) S. Nishigaki, K. Senga, K. Ogiwara and F. Yoneda, *Tetrahedron Letters*, 1969, 539.
- 6) S. Nishigaki, K. Senga and F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 1925 (1970).
- 7) Satisfactory microanalytical and spectral data were obtained for all products.

It should be mentioned here that when only II or V alone was heated in DMF under the same conditions, none of IV or VI was formed, starting materials being recovered.

Similarly, the reaction of I and 4-amino-6-hydroxy-2-phenylpyrimidine in DMF gave a mixture of III (92%) and 2,8-diphenyl-4,6-dioxo-3,4,6,7-tetrahydropyrido[2,3-*d*, 6,5-*d'*]dipyrimidine (VII), mp $>360^\circ$ (30%). When the reaction was applied to 4-amino-6-anilino-2-methylpyrimidine with I, the products were 4-amino-6-anilino-5-formyl-2-methylpyrimidine (VIII), mp 178° (53%) and III (90%).

Pharmaceutical Institute,
School of Medicine,
Keio University
Shinjuku-ku, Tokyo

KEITARO SENGA
FUMIO YONEDA
SADAO NISHIGAKI

Received August 31, 1970

[Chem. Pharm. Bull.]
19(1) 216-217 (1971)

UDC 547.466.63.02.05

Isolierung und Identifizierung von *erythro*- β -Hydroxy-L-Asparaginsäure von den unreifen Samen von *Astragalus sinicus* L.

Vor einiger Zeit hatten wir über das Vorkommen von Canalin (L- γ -Aminoxy- α -aminobuttersäure) in den unreifen Samen von *Astragalus sinicus* L. (jap. Name: Renge) berichtet.¹⁾ In Fortsetzung unserer Untersuchungen konnten wir ferner eine unbekannte Aminosäure kristallisiert gewinnen und als *erythro*- β -Hydroxy-L-Asparaginsäure charakterisieren, worüber wir im folgenden berichten.

Zur Isolierung der unbekanntenen Aminosäure wurden 100 kg Samen mit 60% Methanol extrahiert und der eingeeengte Extrakt wurde auf eine Säule aus Amberlite IR 120 (H⁺ Form) gegeben. Die Aminosäuren wurden mit 1N NH₄OH eluiert und nach dem Eindunsten wurde der Rückstand an einer Säule aus Amberlite IR-4B (CH₃COO⁻ Form) mit 1N Essigsäure entwickelt. Das Eluat wurde nach dem Eindunsten in 60% MeOH aufgenommen und an einer Säule aus Cellulosepulver mit wassergesättigtem Butanol chromatographiert und das Eluat wurde in je 50 ml aufgefangen. In den Fraktionen 24—39 wurde eine unbekanntene Aminosäure erhalten, die mit Kupfer-Carbonat in Wasser schwer löslichen Niederschlag ergab. Das Kupfer-Komplexsalz wurde aus heißem Wasser umgelöst und nach Zersetzung des Komplexsalzes aus verd. Äthanol umkristallisiert. Dabei wurden 200 mg Tafeln vom Schmp. 210° (Zers.) erhalten.

Diese Aminosäure zeigte mit Ninhydrin-Reagenz eine rot-braue Färbung und im Papier-Elektropherogram bei pH 3.6 (Toyo-Roshi Nr. 51, bei 3000V (50V/cm), Laufzeit: 1 Stde) wanderte sich als eine saure Aminosäure. Sie besitzt auf Grund von Massenspektrum ihres Diäthylesters die Summenformel C₄H₇O₅N. Im Infrarot (IR) Spektrum zeigt sie eine OH-Bande bei 3400 cm⁻¹. Im Nuklear Magnetische Resonanz (NMR) Spektrum (D₂O, Standard: DSS) sind zwei Duplette bei 4.27 und 5.03 ppm. sichtbar. Das Massenspektrum von Diäthylester²⁾ zeigt den Molekular-Peak bei *m/e* 205. Ferner finden sich darin die intensiven Peake bei *m/e* 102, sowie bei *m/e* 132, die jeweils dem Ester-Peak-Ion und dem Amin-Peak-Ion entsprechen. Aus den oben erwähnten spektroskopischen Daten wurde angenommen,

1) H. Inatomi, F. Inukai und T. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 2521 (1968).
2) K. Biemann, J. Seibl und F. Gapp., *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3795 (1961).