

Karl Bredereck*) und Siegbert Humburger

Über ein 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil-Phosphoroxchlorid-Addukt

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 2. Mai 1966)

Phosphoroxchlorid reagiert mit 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil (1) am Sauerstoffatom in 6-Stellung des Uracilrings zu einem Addukt (2/3), das sich mit H-aciden Verbindungen umsetzen läßt.

N,N-disubstituierte Säureamide oder substituierte Harnstoffe reagieren mit Acylierungs- und Alkylierungsreagenzien leicht am Carbonylsauerstoffatom infolge der Nachbarstellung der elektronenliefernden Aminogruppen. Es entstehen reaktionsfähige Addukte, die sich mit nucleophilen Reaktionspartnern umsetzen lassen¹⁻⁶.

Auch α,β -ungesättigte β -Amino-carbonylverbindungen können durch Adduktbildung am Carbonylsauerstoffatom zu Reaktionen mit nucleophilen Partnern aktiviert werden. Jutz⁷ erhielt mit vinylogenen Verbindungen des *N*-Methyl-formanilids und Phosphoroxchlorid Addukte und Meerwein und Mitarbb.⁵ beschrieben eine *O*-Adduktbildung beim [β -Dimethylamino-vinyl]-methyl-ke-ton mit Triäthyloxonium-tetrafluoroborat.

Mit Dimethylsulfat konnten Bredereck und Mitarbb.^{6,8} ebenfalls eine *O*-Alkylierung an vinylogenen Säureamiden durchführen.

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Möglichkeit einer Adduktbildung zwischen 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil (1) und Phosphoroxchlorid sowie weitere Umsetzungsmöglichkeiten mit diesem Addukt.

Eine Acylierung von 1 mit Phosphoroxchlorid kann theoretisch sowohl am Sauerstoff in 2-Stellung, der durch die nachbarständigen Stickstoffatome einem elektrophilen Angriff zugänglich ist, als auch am Sauerstoff in 6-Stellung stattfinden, der zusammen mit der Dimethylaminogruppe in 4-Stellung Bestandteil eines vinylogenen Säureamids ist. Neben einer *O*-Acylierung ist aber auch die Möglichkeit einer *C*-Acylierung in 5-Stellung sowie die Reaktion mit der Dimethylaminogruppe zu diskutieren.

*) Institut für Textilchemie der Technischen Hochschule Stuttgart.

1) H. Bredereck, R. Gompper und K. Klemm, Chem. Ber. **92**, 1456 (1959).

2) H. H. Bosshard und Hch. Zollinger, Helv. chim. Acta **42**, 1659 (1959).

3) H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. **94**, 2278 (1961).

4) H. Meerwein, P. Borner, O. Fuchs, H. J. Sasse, H. Schrodt und J. Spille, Chem. Ber. **89**, 2060 (1956).

5) H. Meerwein, F. Werner, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).

6) H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen, Chem. Ber. **96**, 1350 (1963).

7) Ch. Jutz, Chem. Ber. **91**, 850 (1958).

8) H. Bredereck, F. Effenberger und D. Zeyfang, Angew. Chem. **77**, 219 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 242 (1965).

Beim Zugeben eines geringen molaren Überschusses von Phosphoroxchlorid zu einer Lösung von **1** in absol. Benzol tritt bei Raumtemperatur allmählich eine Trennung in zwei Schichten ein, und ein farbloses Öl scheidet sich ab, von dem sich keine charakteristischen physikalischen Daten bestimmen ließen. Daß es sich — wie erwartet — um ein 1:1-Addukt handelt, zeigten die damit weiter durchgeführten Umsetzungen. Die Unlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln (Benzol, Äther) spricht für eine salzartige polare Struktur, die bei einer *O*-Acylierung und nicht bei einer *C*-Acylierung gegeben ist. Eine Reaktion mit der Dimethylaminogruppe ist aus energetischen Gründen weniger wahrscheinlich.

Wir versuchten zunächst festzustellen, ob die Adduktbildung am Sauerstoff in 2- oder 6-Stellung zustande kommt.

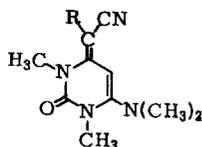
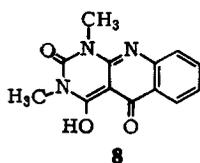
Dazu sollte ein Sauerstoff des Uracils durch Schwefel ersetzt werden. Beim Einleiten von Schwefelwasserstoff in eine benzolische Suspension des Adduktes bei 75° erhält man nach Aufarbeitung eine schwach gelbe, kristalline Verbindung, deren Elementaranalyse für den Ersatz eines Sauerstoffes in der Ausgangsverbindung spricht. Durch Vergleich der UV-Spektren dieser Verbindung und 4-Amino-1.3-dimethyl-2-thio-uracil⁹⁾ mit denen der entsprechenden ungeschwefelten Uracile sollte sich die Stellung der Thiogruppe bestimmen lassen.

Durch Ersatz des Sauerstoffs in 2-Stellung des 4-Amino-uracil-Ringsystems durch Schwefel sollte die Lage des längstwelligsten UV-Absorptionsmaximums, das durch die vinyloge Säureamidstruktur zustande kommt, kaum verändert werden. Das ist für 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil und 4-Amino-1.3-dimethyl-2-thio-uracil auch der Fall (Tab.). Beim Ersatz des Sauerstoffs in 6-Stellung durch Schwefel dagegen tritt eine neue vinyloge Thioamidgruppierung auf, die eine starke bathochrome Verschiebung des längstwelligsten UV-Absorptionsmaximums erwarten ließe. Unser durch Umsetzung des 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil-Phosphoroxchlorid-Adduktes mit Schwefelwasserstoff erhaltenes Thio-uracil absorbiert bei 345 m μ . Die Ausgangsverbindung, 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil, hat dagegen ihr längstwelliges UV-Maximum bei 282 m μ . Somit hat Phosphoroxchlorid mit **1** am Sauerstoffatom in 6-Stellung zu dem Addukt **2/3** reagiert, das sich mit Schwefelwasserstoff zu 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-6-thio-uracil (**4**) umsetzen läßt.

Längstwellige UV-Maxima (in Äthanol)

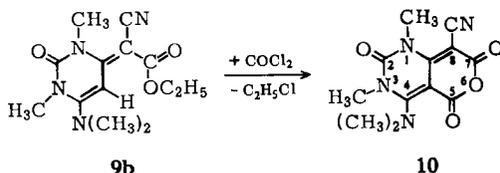
	λ_{\max} (m μ)	log ϵ
4-Amino-1.3-dimethyl-uracil	270	4.42
4-Amino-1.3-dimethyl-2-thio-uracil	274	4.36
4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil (1)	282	4.34
4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-6-thio-uracil (4)	345	4.64

⁹⁾ Da 4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-2-thio-uracil in der Literatur nicht beschrieben ist, zogen wir zum Vergleich das aus *N,N'*-Dimethyl-thioharnstoff und Cyanessigsäure leicht zu synthetisierende 4-Amino-Derivat heran (K. R. H. Wollridge und R. Slack, J. chem. Soc. [London] 1962, 1863).



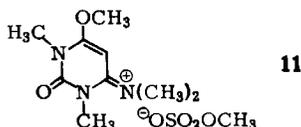
9a: R = CN
b: R = CO₂C₂H₅

9b lieferte mit Phosgen eine Verbindung, für die wir aufgrund der Elementaranalyse die Struktur **10** annehmen.



In Ergänzung zu der Umsetzung von **1** mit Phosphoroxychlorid untersuchten wir auch die Umsetzung mit Dimethylsulfat.

Beim Erwärmen einer Lösung von **1** in Dimethylsulfat auf 100° scheidet sich allmählich ein farbloser Niederschlag ab. Die Analysenwerte dieser hygroscopischen, kristallinen Verbindung sprechen für ein 1:1-Addukt, für das wir in Analogie zum Umsetzungsprodukt mit Phosphoroxychlorid die Struktur **11** annehmen.



Einen Anhaltspunkt für die *O*-Alkylierung liefert — wie auch bei anderen Säureamid-Dialkylsulfat-Addukten⁶⁾ — das IR-Spektrum. Beim Übergang von **1** (1690 und 1640/cm) zu **11** (1705 und 1610/cm) werden die Carbonylbanden nur wenig verschoben. Bei einer *N*-Alkylierung wäre wegen der fehlenden Mesomerie die Carbonylbande bei einer höheren Frequenz zu erwarten¹¹⁾.

Daß keine *N*-Alkylierung eingetreten war, zeigte auch die saure Verseifung von **11** mit Salzsäure. Es entstanden Dimethylamin-hydrochlorid und 1,3-Dimethyl-barbitursäure. Bei einer *N*-Alkylierung hätte Trimethylamin-hydrochlorid gefunden werden müssen.

Das Addukt **11** reagiert mit H-aciden Verbindungen nicht analog dem Phosphoroxychlorid-Addukt **2** bzw. **3**. Das geringe elektrophile Potential von **11** ist die Folge von Mesomeriemöglichkeiten zwischen energieähnlichen Grenzstrukturen.

¹¹⁾ R. Gompper und P. Altreuther, Z. analyt. Chem. **170**, 205 (1959).

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät von Perkin-Elmer, Modell 125, und die UV-Spektren mit dem Gerät Spectronic 505 von Bausch u. Lomb aufgenommen.

1) *4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-uracil* (1): 25.0 g *4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil*, hergestellt nach l. c.¹²⁾ aus 1.3-Dimethyl-barbitursäure und Phosphoroxchlorid, werden mit 100 ccm 40-proz. wäbr. *Dimethylamin-Lösung* über Nacht stehengelassen. Es wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand 24 Stdn. im Soxhlet mit Äther extrahiert. Aus dem Extrakt isoliert man 19 g (72%) vom Schmp. 80° (Lit.¹²⁾: 79–80°).

2) *4-Dimethylamino-1.3-dimethyl-6-thio-uracil* (4): Zu 2.4 g (12.5 mMol) 1 in 15 ccm absol. Benzol gibt man bei 0° 2.3 g (15 mMol) *Phosphoroxchlorid* und läßt bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Dabei bilden sich zwei Schichten. Anschließend leitet man unter Rühren während 6 Stdn. bei 75° in mäßigem Strom *Schwefelwasserstoff* ein, gießt dann von einer öligen Schicht das Benzol ab, läßt den Rückstand mit wenig Wasser stehen und saugt den fest gewordenen Rückstand ab: 0.8 g vom Schmp. 119–121°. Aus Wasser 0.55 g (21%) 4 in gelblichen Kristallen vom Schmp. 122–124°.

$C_8H_{13}N_3OS$ (199.3) Ber. C 48.21 H 6.57 N 21.09 S 16.09

Gef. C 48.07 H 6.29 N 20.58 S 16.29

3) *6-Chlor-2-oxo-4-dimethylimino-1.3-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidin-hexachloroantimonat* (5): Zu 2.4 g (12.5 mMol) 1 gibt man bei 0° 3.8 g (25 mMol) *Phosphoroxchlorid* und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das entstandene Öl wird mit absol. Äther gewaschen und bei –40° unter Rühren mit 7.5 g (25 mMol) *Antimonpentachlorid* in 20 ccm Chloroform versetzt. Es entsteht ein pulveriger, gelber Niederschlag, der nach 3stdg. Rühren bei Raumtemperatur abgesaugt, 4 mal mit je 20 ccm Chloroform kurz bei 50–60° gerührt und abgesaugt wird. Ausb. 6.0 g (90%) 5, gelbes Kristallpulver vom Schmp. 248° (Zers.). Aus $CHCl_3/CH_3CN$ gelbe Nadelchen vom Schmp. 248°.

$C_8H_{13}N_3ClO_6SbCl_6$ (537.2) Ber. C 17.88 H 2.45 Cl 46.20 N 7.83

Gef. C 17.37 H 2.37 Cl 45.55 N 7.79

4) *4-Dimethylamino-2-oxo-6-phenylimino-1.3-dimethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyrimidin* (6a): Aus 2.4 g (12.5 mMol) 1 und 2.3 g (15 mMol) *Phosphoroxchlorid* in 15 ccm absol. Benzol wird das Addukt, wie unter 2) beschrieben, hergestellt. Man gibt 1.16 g (12.5 mMol) *Anilin* in 10 ccm absol. Benzol zu und rührt 6 Stdn. bei 75°. Man dekantiert das Benzol von der unteren öligen Schicht, löst diese in wenig Eiswasser, überschichtet mit Benzol und gibt unter Eiskühlung 2n NaOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion zu. Das ausgefallene Öl wird mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und das zurückbleibende Öl in wenig Äthanol gelöst; beim Versetzen mit Wasser bis zur Trübung scheiden sich 1.6 g (48%) 6a als farblose Kristalle vom Schmp. 90–92° ab. $C_{14}H_{18}N_4O$ (258.3) Ber. C 65.09 H 7.02 N 21.69

Gef. C 64.79 H 6.99 N 21.58 Mol.-Gew. 248 (osmometr. in absol.

Chloroform)

5) *4-Dimethylamino-2-oxo-6-p-tolylimino-1.3-dimethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyrimidin* (6b): Aus 2.4 g (12.5 mMol) 1, 2.3 g (15 mMol) *Phosphoroxchlorid* und 1.34 g (12.5 mMol) *p-Toluidin* in absol. Benzol erhält man, wie unter 4) beschrieben, 1.9 g (53%) 6b vom Schmp. 105–107°.

$C_{15}H_{20}N_4O$ (272.3) Ber. C 66.15 H 7.40 N 20.57 Gef. C 65.99 H 7.18 N 20.39

6) *1.4-Bis-[4-dimethylamino-2-oxo-1.3-dimethyl-1.2.3.6-tetrahydro-pyrimidinyliden-(6)-amino]-benzol* (7): 2.4 g (12.5 mMol) 1, 2.3 g (15 mMol) *Phosphoroxchlorid* und 0.7 g

¹²⁾ W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. 612, 158 (1958).

(6.5 mMol) fein zerriebenes *p*-Phenylendiamin in absol. Benzol setzt man, wie unter 4) beschrieben, während 12 Stdn. bei 75° um. Das Benzol wird dekantiert, die Lösung des öligen Rückstands in Wasser mit 2*n* NaOH alkalisch gemacht und 3 mal mit 50 ccm Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird i. Vak. eingengt und der Rückstand in wenig Äthanol gelöst. Nach Versetzen mit Wasser kristallisieren 1.2 g (42%) 7 vom Schmp. 274 bis 277° in bräunlichen Nadeln aus.

C₂₂H₃₀N₈O₂ (438.5) Ber. C 60.26 H 6.89 N 25.56 Gef. C 60.31 H 6.66 N 25.00

7) 4-Hydroxy-2.5-dioxo-1.3-dimethyl-1.2.3.5-tetrahydro-pyrimido[4.5-*b*]chinolin (8): Man leitet während 2 Stdn. Phosgen in eine Lösung von 1.0 g 6a in 25 ccm absol. Benzol. Dann wird i. Vak. eingengt und der Rückstand in 25 ccm Methanol gelöst. Nach 10 Min. fallen 0.5 g farbloses Pulver vom Schmp. 184–195° aus. Aus Acetonitril/Wasser Ausb. 0.35 g (35%) 8 vom Schmp. 202–204°.

C₁₃H₁₁N₃O₃ (257.2) Ber. C 60.69 H 4.31 N 16.34 Gef. C 60.28 H 4.38 N 15.60

8) 4-Dimethylamino-2-oxo-1.3-dimethyl-6-dicyanmethylen-1.2.3.6-tetrahydro-pyrimidin (9a): 2.4 g (12.5 mMol) 1 werden mit 2.3 g (15 mMol) Phosphoroxchlorid in absol. Benzol wie unter 4) umgesetzt. Man läßt anschließend mit 0.82 g (12.5 mMol) Malodinitril während 8 Stdn. bei 75° reagieren. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 6). Nach Einengen der Chloroformextrakte bleiben 1.5 g fester, brauner Rückstand vom Schmp. 156–161°. Aus Wasser 0.95 g (32%) 9a, braune Nadeln vom Schmp. 168–172°.

C₁₁H₁₃N₅O (231.2) Ber. C 57.13 H 5.67 N 30.29 Gef. C 57.18 H 5.55 N 30.31

9) 4-Dimethylamino-2-oxo-1.3-dimethyl-6-[äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-1.2.3.6-tetrahydro-pyrimidin (9b): 2.4 g (12.5 mMol) 1, 2.3 g (15 mMol) Phosphoroxchlorid und 1.55 g (12.5 mMol) Cyanessigsäure-äthylester werden nach 8) 9 Stdn. bei 75° umgesetzt; Rohausb. 1.6 g, Schmp. 149–151°. Aus wenig Wasser 1.2 g (33%) 9b, Schmp. 154–157°.

C₁₃H₁₈N₄O₃ (278.3) Ber. C 56.10 H 6.52 N 20.13 Gef. C 55.99 H 6.51 N 19.86

10) 4-Dimethylamino-2.5.7-trioxo-1.3-dimethyl-8-cyan-1.2.3.5-tetrahydro-7*H*-pyrano[4.3-*d*]pyrimidin (10): In die Lösung von 1.2 g 9b in 25 ccm absol. Benzol leitet man 3 Stdn. bei 70° Phosgen. Nach 30 Min. beginnt ein Niederschlag auszufallen. Es wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 25 ccm Methanol gerührt. Man saugt 1.1 g kristallines Pulver vom Schmp. 267–269° ab. Aus Dimethylformamid Ausb. 1.0 g (83%) 10, Schmp. 270–274°.

C₁₂H₁₂N₄O₄ (276.3) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.10 H 4.34 N 20.47

Läßt man eine Probe von 10 mehrere Stdn. in 10-proz. Natronlauge stehen, so entweicht Dimethylamin. Säuert man die alkalische Lösung an, so findet starke CO₂-Entwicklung statt.

11) 6-Methoxy-4-dimethylimino-1.3-dimethyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidin-methylsulfat (11): Man rührt 19.2 g (0.1 Mol) 1 unter Feuchtigkeitsausschluß in 30 ccm Dimethylsulfat 4 Stdn. bei 100°, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt. Anschließend wäscht man mehrmals mit absol. Benzol, saugt rasch ab und wäscht mit absol. Benzol nach. Ausb. 23.5 g (73%), farblose, hygroskopische Kristalle vom Schmp. 188–198° (Zers.).

C₉H₁₅N₃O₂]CH₃SO₄ (308.3) Ber. C 38.95 H 5.88 N 13.63 S 10.40
Gef. C 37.60 H 5.22 N 14.62 S 12.11

Die Analysenwerte des Rohproduktes entsprechen infolge seiner Unbeständigkeit und seines hygroskopischen Verhaltens nicht ganz den berechneten Werten. [180/66]