

Chlorierende Formylierungsreaktionen an Pyrimidinen

Von

W. Klötzer und **M. Herberz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 8. Juli 1965)

Einige hydroxyl- und aminosubstituierte Pyrimidine werden der *Vilsmeier*-Reaktion (System *DMF*/überschüss. POCl_3) unterworfen. Neben einer Formylierung in 5-Stellung findet ein Ersatz der Hydroxylgruppen durch Chlor statt. Das 4-Amino-6-hydroxypyrimidin reagiert abweichend unter Bildung des 4-Dimethylformamidino-6-chlorpyrimidin. In gleicher Weise reagieren das 2,6-Dimethoxy-4-aminopyrimidin und das 2,6-Dichlor-4-aminopyrimidin nicht in 5-Stellung mit dem Formylierungsmittel, sondern am 4-Aminostickstoff unter Bildung der 4-Dimethylformamidinoderivate.

The *Vilsmeier* reaction has been applied to several hydroxy- and aminosubstituted pyrimidines in dimethylformamide solution using an excess of POCl_3 . In addition to formylation at position 5, the hydroxyl groups are replaced by chlorine. 4-Amino-6-hydroxypyrimidine reacts differently, yielding 4-dimethylformamidino-6-chloropyrimidine. Likewise, 2,6-dimethoxy-4-aminopyrimidine and 2,6-dichloro-4-aminopyrimidine do not react at position 5 with the formylating agent, but at the 4-amino nitrogen atom to give 4-dimethylformamidino derivatives.

Formylierungsreaktionen, welche unter gleichzeitiger Chlorierung verlaufen, wurden an cycloaliphatischen Ketonen¹ und an Acetylderivaten² beschrieben. Eine ähnliche Reaktion läßt sich auch an Pyrimidinen, welche durch tautomeriefähige Substituenten genügend aktiviert sind, durchführen.

So reagiert das 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidin³ zum 2-Amino-4,6-dichlor-5-formylpyrimidin (I, Vers. 1), das 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin⁴

¹ W. Ziegenbein und W. Lang, Chem. Ber. **93**, 2743 (1960).

² W. Ziegenbein und W. Franke, Angew. Chem. **71**, 573 (1959).

³ W. Traube, Ber. dtsh. chem. Ges. **26**, 2553 (1893).

⁴ M. Conrad, Ann. Chem. **340**, 312 (1905).

zum 4-Amino-2,6-dichlor-5-formylpyrimidin (III, Vers. 3), das 2-Methylmercapto-4-amino-6-hydroxypyrimidin⁵ zum 2-Methylmercapto-4-amino-6-chlor-5-formylpyrimidin (V, Vers. 5) und das 4,6-Dihydroxypyrimidin⁶ zum 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin (VI, Vers. 7).

Hydroxylgruppen am Pyrimidinkern sind offenbar für die 5-Formylierungsreaktion nötig, da beim Einsatz von bereits vorher chlorierten Verbindungen dieser Reihe unter gleichen Bedingungen keine 5-Formylverbindungen entstehen (Vers. 10 und 12).

Man kann daher annehmen, daß die Formylierung an der noch nicht chlorierten Verbindung erfolgt, worauf die vorhandenen Hydroxylgruppen chloriert werden. Da gleichzeitig aber auch nicht formylierte Verbindung bereits chloriert wird, sind die Ausbeuten an chlorierten Aldehyden mäßig.

Durch Methanolyse werden aus I und III die Dimethoxyaminaldehyde II und IV erhalten (Vers. 2, 4). Die Methylmercapto-Verbindung V wird durch Druckmethanolyse unter Eliminierung des Schwefels ebenfalls in die Dimethoxyverbindung IV verwandelt (Vers. 6).

Trotz Vorhandenseins von aktivierenden Substituenten reagieren das 2,4-Dihydroxypyrimidin und das 4-Amino-6-hydroxypyrimidin⁷ nicht zu 5-Formylverbindungen. Die erste Verbindung wird nur zum 2,4-Dichlorpyrimidin chloriert, während die zweite unter Angriff des Formylierungsmittels am 4-Aminostickstoff⁸ und Chlorierung in das 4-Dimethylformamidino-6-chlorpyrimidin (VII) übergeht (Vers. 8). Die Chlorierung scheint hier in beiden Fällen der C-5-Formylierung den Rang abzulaufen.

Das Amidin VII kann durch alkalische Hydrolyse in 4-Amino-6-chlorpyrimidin⁹, Ameisensäure und Dimethylamin zerlegt werden (Vers. 9).

Die Reaktion des Formylierungsreagens mit einer am Pyrimidinkern befindlichen Aminogruppe (und nicht an der 5-Stellung) tritt auch dann ein, wenn die Hydroxylgruppen in 2- bzw. 6-Stellung durch Chlor bzw. Methoxyl ersetzt sind.

So entsteht aus dem 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin¹⁰ das 4-Dimethylformamidino-2,6-dichlorpyrimidin (VIII, Vers. 10). Bei diesem Versuch konnte keine Spur des Dichloraminoaldehydes III nachgewiesen werden. Die Amidinoverbindung VIII ist auch leicht zu 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin rückhydrolysierbar. Das 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin¹⁰ reagiert ebenfalls zum stark basischen 4-Dimethylformamidino-2,6-dimethoxypyrimidin

⁵ T. B. Johnson und C. O. Johns, Amer. Chem. J. **34**, 181 (1905).

⁶ R. Hull, J. Chem. Soc. [London] **1951**, 2214.

⁷ D. J. Brown und J. S. Harper, J. Chem. Soc. [London] **1961**, 1298.

⁸ Über ähnliche Reaktionen an arom. Aminen vgl. H. Priewe und A. Poljak, Chem. Ber. **93**, 2347 (1960).

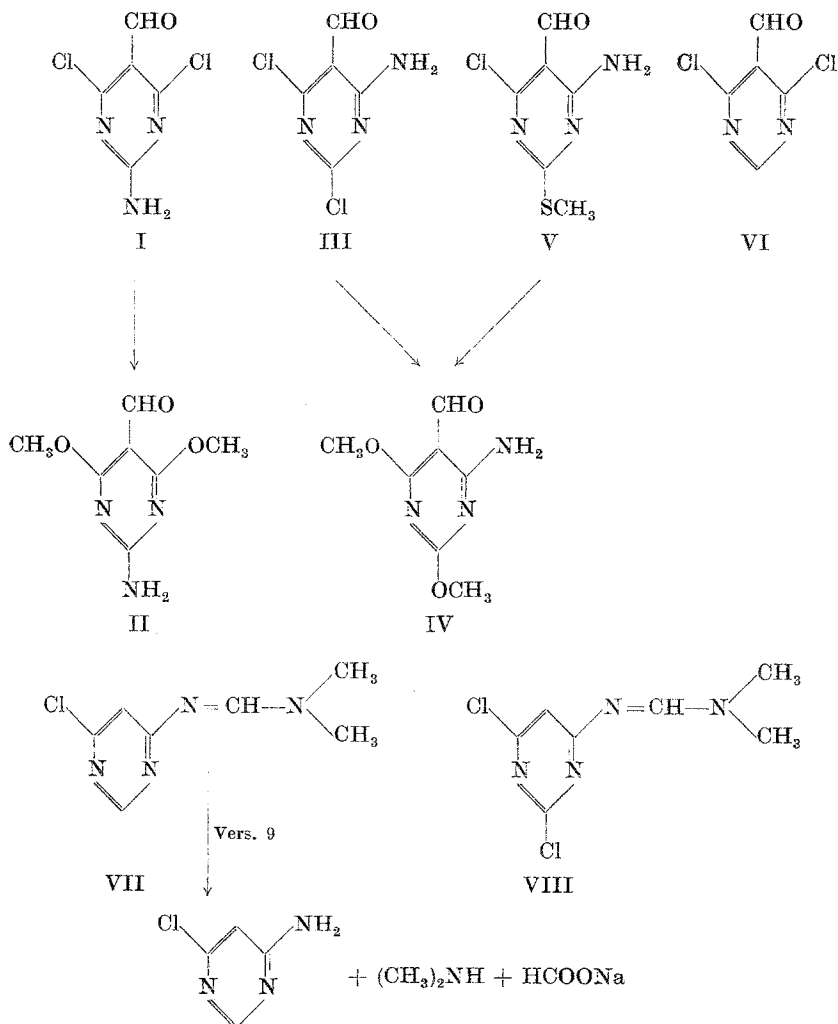
⁹ C. Whitehead und J. Traverso, Chem. Abstr. **53**, 2262^b (1959).

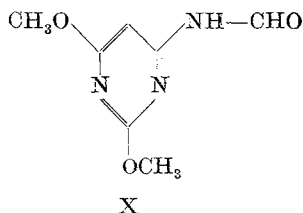
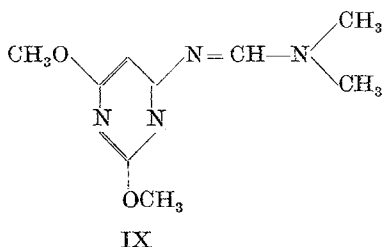
¹⁰ H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spittler, Mh. Chem. **92**, 128 (1961).

(IX), welches durch heißes Wasser leicht zu 4-Formylamino-2,6-dimethoxy-pyrimidin (X) und durch Alkali zum Ausgangsmaterial hydrolysiert wird (Vers. 11).

Sind am Pyrimidinkern weder aktivierende Hydroxyl- noch Amino-gruppen vorhanden, so tritt überhaupt keine Reaktion ein, z. B. beim 4,6-Dichlorpyrimidin⁶, welches auch nicht spurenweise 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin (VI) ergibt (Vers. 12).

Die Analysen wurden im Mikroanalyt. Labor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt.



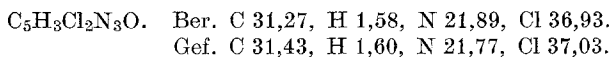


Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, danken wir für materielle Förderung.

Herr Prof. Dr. H. Bretschneider hat diese Arbeit ermöglicht, wofür wir ihm herzlich danken.

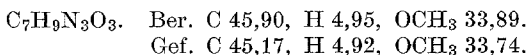
Experimenteller Teil

Versuch 1: Unter Kühlung werden zu 108 ml POCl_3 35 ml absol. *DMF* zugetropft. Nach 1stdg. Stehen bei 20° werden unter Schütteln 28 g 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidin³ portionsweise zugegeben (exotherme Reaktion, ca. 70°). Nach 30 min. Stehen wird bis zur Lösung am Wasserbad (H_2O -Ausschluß) erhitzt (5—6 Stdn.). Nach Abziehen des POCl_3 i. Vak. wird der ölige Rückstand mit Eis zersetzt und der Ansatz über Nacht belassen. Die Kristalle werden isoliert und das Filtrat mit konz. NH_4OH neutralisiert, wobei nochmals Kristallisation eintritt. Die vereinigten, trockenen Kristallisate werden mit Essigester extrahiert. Das Essigesterfiltrat hinterläßt 12,0 g (28% d. Th.) 2-Amino-4,6-dichlor-5-formylpyrimidin (I) vom Zersp. 240° . Aus 70proz. Alkohol umgelöst, schmilzt I bei $240\text{—}250^\circ$ (unter Zers.).

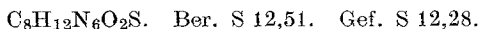


Versuch 2: Zur Lösung von 0,5 g Na in 35 ml absol. Methanol werden 1,6 g I gegeben und 10 min. rückflußerhitzt. Nach Stehen über Nacht wird filtriert und der Filtrerrückstand (2,0 g) mit H_2O digeriert. Unlöslich bleiben 1,3 g 2-Amino-4,6-dimethoxy-5-formylpyrimidin (II, Zers.: $220\text{—}226^\circ$). Durch Umlösen aus 70proz. Alkohol erhält man reines II, Zers.: $224\text{—}228^\circ$.

(IR: λ_{max} 1670 cm^{-1}). Undeutliche Tollensreaktion in der Wärme.

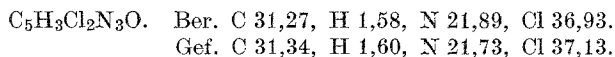


Das auf übliche Weise gewonnene Thiosemicarbazon zersetzt sich über 335° (Umwandlung bei 210°).



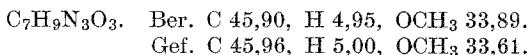
Versuch 3: Zu einer wie in Vers. 1 bereiteten Mischung von 17,5 ml absol. *DMF* und 54 ml POCl_3 werden portionsweise 14 g 2,6-Dihydroxy-4-aminopyrimidin⁴ gegeben (exotherm, ca. 70°). Nach beendeter Zugabe läßt man 30 min. stehen und erhitzt dann am Wasserbad bis zur Lösung (8 Stdn.). Nach dem Abziehen des POCl_3 i. Vak. wird auf Eis zersetzt (Maximaltemp. 10°). Nach dem Neutralisieren mit konz. NH_4OH und 12stdg. Stehen bei 20° wird filtriert. Der trockene Filtrerrückstand wird mit Äther extrahiert und

filtriert. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 5,0 g 2,6-Dichlor-4-amino-5-formylpyrimidin (III, Schmp. 184—186°, 24% d. Th.). Nach der Sublimation bei 10 Torr und 170°: Schmp. 185—186°.



Versuch 4: Wie in Vers. 2 werden 1,6 g III mit 0,5 g Na in 35 ml absol. Methanol behandelt. Das filtrierte NaCl-hältige Rohprodukt wird mit Wasser gewaschen. Als Rückstand bleiben 1,35 g 2,6-Dimethoxy-4-amino-5-formylpyrimidin (IV). Aus 70proz. Alkohol: Schmp. 189—190°.

(IR: λ_{max} 1670 cm^{-1}).

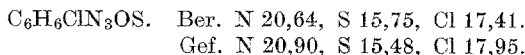


Die Verbindung gibt schwache *Tollens*-reaktion beim Erwärmen.

Das auf übliche Weise hergestellte *Thiosemicarbazon* zersetzt sich über 335°.



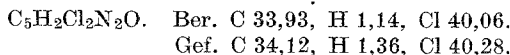
Versuch 5: Zur wie in Vers. 1 hergestellten Mischung aus 32,5 ml POCl_3 und 10,5 ml absol. DMF werden 10,5 g 2-Methylmercapto-4-amino-6-hydroxypyrimidin⁵ portionsweise zugegeben (exotherm). Nach 30 min. wird für 2½ Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei Lösung eintritt. Nach Abdestillieren des POCl_3 i. Vak. wird mit Eis zersetzt. Nach 2stdg. Stehen im Eisbad wird von 3 g 2-Methylmercapto-4-amino-6-chlorpyrimidin⁵ filtriert. Nach mehrstdg. Stehen bei 20° erhält man 1,5 g (11% d. Th.) rohes 2-Methylmercapto-4-amino-6-chlor-5-formylpyrimidin (V). Aus 70proz. Alkohol: Schmp. 189 bis 190°.



Versuch 6: Die Lösung von 0,15 g Na in 15 ml absol. Methanol wird mit 0,5 g V 3 Stdn. in der Druckflasche auf 100° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methanols wird mit Wasser digeriert, filtriert und der Rückstand aus verd. Alkohol umgelöst. 0,3 g Schmp. 187—189°. Nach der Mischprobe ist die Verbindung identisch mit IV aus Vers. 4.

Versuch 7: 30 g 4,6-Dihydroxypyrimidin⁶ werden portionsweise zu einer wie in Vers. 1 bereiteten Mischung aus 130 ml POCl_3 und 42 ml absol. DMF gegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion läßt man noch 30 min. bei 20° stehen und erhitzt dann 3 Stdn. am siedenden Wasserbad. Nach gründlichem Abziehen des POCl_3 i. Vak., wobei flüchtiges 4,6-Dichlorpyrimidin mitgeht, wird der zähflüssige Rückstand mit 500 g Eis vorsichtig zersetzt. Die entstehende klare, braune Lösung wird 4mal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die wäßr. Phase erwärmt sich beim Stehenlassen von selbst auf 35°. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird noch 2mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mehrmals mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und der Äther abdestilliert. Es hinterbleiben 23 g (48% d. Th.) 4,6-Dichlor-5-formylpyrimidin (VI). Aus Petroläther Schmp. 69—70°.

Die Verbindung reizt Haut und Schleimhäute.



Versuch 8: Zur wie oben bereiteten Mischung aus 26 ml POCl_3 und 8 ml absol. *DMF* werden 6 g 4-Amino-6-hydroxypyrimidin⁷ gegeben. Nach 1stdg. Stehen bei 20° wird 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abdestillieren des POCl_3 i. Vak. wird mit Eis zersetzt (der Ätherextrakt der sauren Lösung ergibt keinen Rückstand). Nach Alkalisieren mit konz. K_2CO_3 -Lösung unter Kühlung wird ausgeäthert. Die Ätherlösung hinterläßt 5,2 g 4-Dimethylformamidino-6-chlorpyrimidin (VII). Aus Äther Schmp. 92—94°.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_4$. Ber. N 30,35. Gef. N 30,20.

Versuch 9: 1,85 g VII werden in 20 ml 1*n*-NaOH 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei Dimethylamin entweicht. Beim Erkalten kristallisieren 0,9 g 4-Amino-6-chlorpyrimidin⁹ (Schmp. 215—217°, ident mit Präparat anderer Provenienz).

Beim Versetzen des Filtrates mit S-Benzylisothiuroniumchlorid erhält man das bei 144° schmelzende *Thiuroniumformiat*.

Versuch 10: 15 ml POCl_3 und 5 ml absol. *DMF* werden gemischt, nach 1stdg. Stehen mit 5 g 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin¹⁰ versetzt und 6½ Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abziehen des POCl_3 i. Vak. wird mit Eis zersetzt, mit konz. K_2CO_3 -Lösung unter guter Kühlung alkalisiert und filtriert. Man erhält so 6,0 g 4-Dimethylformamidino-2,6-dichlorpyrimidin (VIII). Nach Umlösen aus 50proz. Alkohol schmilzt VIII bei 115—116°.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4$. Ber. N 25,58, Cl 32,37. Gef. N 26,16, Cl 32,06.

VIII ist gegen heißes Wasser zum Unterschied von IX relativ stabil. Die Hydrolyse mit 1*n*-NaOH liefert unter Dimethylaminentwicklung 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin zurück.

Versuch 11: 6 ml absol. *DMF* werden in 40 ml Dioxan gelöst und mit 7,4 ml POCl_3 versetzt. Nach 30 min. werden 6,2 g 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin¹⁰ zugegeben, wobei alles in Lösung geht. Nach 12stdg. Stehen bei 20° wird das inzwischen kristallisierte *Salz* filtriert. 6,0 g, Zersp. 190°.

Das freie 4-Dimethylformamidino-2,6-dimethoxypyrimidin (IX) erhält man durch Alkalisieren der wäßr. Lösung dieses Salzes unter guter Kühlung mit NaOH (nicht mit K_2CO_3) und Ausäthern. Aus Äther Schmp. 76°.

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$. Ber. N 26,65. Gef. N 26,63.

Beim 30 min. Erhitzen von 1 g des Salzes (Zersp. 190°) in 15 ml Wasser am Wasserbad erhält man 0,6 g 4-Formylamino-2,6-dimethoxypyrimidin (X) vom Schmp. 205°.

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. N 22,94. Gef. N 22,90.

Beim 1stdg. Erhitzen von 1,0 g des obigen Salzes mit 15 ml 1*n*-NaOH am Wasserbad erhält man 0,5 g 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin¹⁰ zurück.

Versuch 12: 17 ml POCl_3 und 6 ml absol. *DMF* werden wie angegeben gemischt, mit 5 g 4,6-Dichlorpyrimidin⁶ versetzt und 3 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Beim nachfolgenden Abdestillieren des POCl_3 geht ein Teil des eingesetzten 4,6-Dichlorpyrimidins mit über. Der mit Eis zersetzte Rückstand wird ausgeäthert. Die Ätherlösung, welche die 5-Formylverbindung VI enthalten sollte (siehe Vers. 7), hinterläßt 2,7 g Ausgangsmaterial, welches nach einmaligem Umlösen aus Petroläther rein ist, keine Depression mit 4,6-Dichlorpyrimidin gibt und auch IR-spektroskopisch frei von 5-Formylverbindung ist.