

COMMUNICATIONS

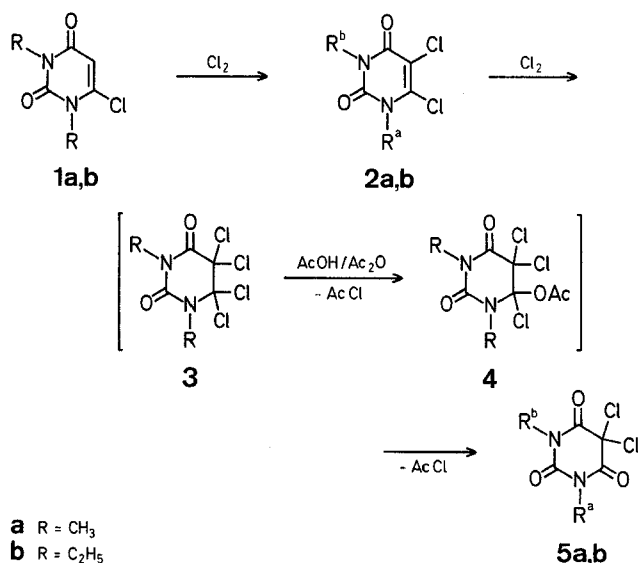
Zur Halogenierung von 6-Halo-1,3-dimethyluracilen

Géza SZILÁGYI*, Heinrich WAMHOFF**

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Straße 1, D-5300 Bonn 1, Bundesrepublik Deutschland

Pyrimidin-Derivate, wie z. B. Derivate der Orotsäure, Barbitursäure und Uracile, besitzen seit langem herausragende Bedeutung in der Arzneimittelforschung¹ sowie im Pflanzenschutz²; daher beanspruchen auch heute noch einfache präparative Zugänge, z. B. zu Uracil-Derivaten, grundsätzliches Interesse.

Obgleich bei der Chlorierung von 6-Chloro-1,3-dimethyluracil (**1a**)³ mit äquimolaren Mengen Chlor bekanntlich⁴ 5,6-Dichloro-1,3-dimethyluracil (**2a**) resultiert, entstehen demgegenüber bei der Einwirkung mehrerer Äquivalente Chlor in Eisessig/Acetanhydrid auf **1a, b** die 5,5-Dichloro-1,3-dialkylbarbitursäuren **5a, b**, wie durch die spektroskopischen Daten eindeutig belegt wird.

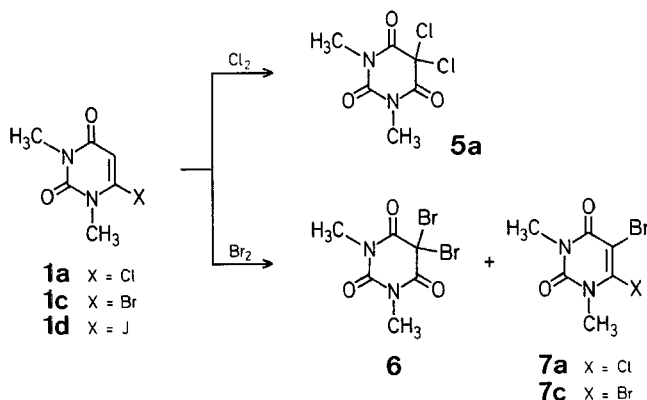


In den I.R.- und U.V.-Spektren ist die 5,6-Doppelbindung nicht mehr nachweisbar und das Molekül besitzt nach Element-Analyse und Massenspektrum ein zusätzliches Cl- und O-Atom. Auch ¹H- und ¹³C-N.M.R.-Daten sowie Symmetriebetrachtungen (das ¹H-N.M.R. zeigt z. B. für **5a** nur 1 Signal für beide Methyl-Gruppen; das ¹³C-N.M.R. weist 4 Signale auf, davon zwei in doppelter Intensität) sichern die Konstitution der 5,5-Dichloro-1,3-dialkylbarbitursäuren **5a, b**.

Vermutlich addiert sich zunächst ein zweites Molekül Chlor gefolgt von einer Acetolyse der bekanntlich leicht austauschbaren⁵ 6-Chlor-Atome, wobei gleichzeitig Acetylchlorid abgespalten wird. Im Vergleich zur gut untersuchten⁶ Bromierung verschiedener Uracile in wässrig-saurer Lösung, wobei schließlich 5,5-Dibromo-6-hydroxy-5,6-dihydrouracile als Endprodukt gebildet werden, nimmt die hier beschriebene Reaktion einen völlig abweichenden Verlauf. Dieser über-

- New or improved synthetic methods
- Key intermediates
- with full experimental and analytical data

raschende Befund veranlaßte uns, das Chlorierungs- und Bromierungsverhalten von **1a-d** eingehender zu studieren:



Unter ähnlich milden Bedingungen erhält man jedoch nur Halogenierungsprodukte des obigen Typs, nämlich **5a, 6** und **7a, c**. Gemischt halogenierte Uracile mit Substitutionsmustern wie 5-Cl, 6-Br oder 5-Br, 6-J oder 5-Cl, 6-J lassen sich stets nur in Spuren nachweisen. Unter Zuhilfenahme von Dünnschicht-Chromatographie und Massen-Spektrometrie kann man folgenden Reaktionsablauf rekonstruieren: bei **1c, d** findet zunächst Halogen-Austausch statt; sodann erfolgen 5-Halogenierung, Halogen-Addition an die Doppelbindung und schließlich Hydrolyse bzw. Acetolyse der reaktiven 6-Halogen-Atome.

Diese bequem durchführbare Methode, die eindeutige und neuartige Reaktionsrichtung, sowie die durchweg hohen Ausbeuten machen dieses Verfahren besonders geeignet zur einfachen Synthese von 5,5-Dihalo-1,3-dialkylbarbitursäuren. In der Literatur existiert bisher nur ein einziger, nicht einfacher Weg zur Herstellung von **5a**⁷, nämlich durch Einwirkung von Phosphor(V)-chlorid auf Tetramethylalloxanthin.

6-Chloro-1,3-diethyluracil (**1b**):

Eine Lösung von 1,3-Diethylbarbitursäure⁸ (12 g; 65 mmol) in Phosphoryl-chlorid (100 ml) wird mit 85% Phosphorsäure (1 ml) versetzt und unter Rühren 90 min zum Sieden erhitzt. Das Phosphoryl-chlorid wird sodann abdestilliert, das Gemisch auf Eis gegossen, der Niederschlag nach 60 min abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und an Kieselgel chromatographiert; Ausbeute: 2.6 g (18.5%); F: 67–68 °C.

C ₈ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	ber.	Cl 17.50
(202.7)	gef.	17.35

5,6-Dichloro-1,3-diethyluracil (**2b**):

6-Chloro-1,3-diethyluracil (**1b**; 1.58 g, 7.8 mmol) wird in der für **2a** beschriebenen Weise⁴ chloriert; Ausbeute: 1.15 g (62%); F: 110–111 °C.

C ₈ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	ber.	Cl 29.91
(237.1)	gef.	29.78

I.R. (KBr): $\nu = 1710, 1655$ (C=O) cm⁻¹.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 1.25$ (t, CH₃); 1.35 (t, CH₃); 4.00 (q, CH₂); 4.15 ppm (q, CH₂).

5,5-Dichloro-1,3-dimethylbarbitursäure (**5a**):

Zur Lösung von Chlor (3.55 g; 100 mmol) in Essigsäure (65 ml) und Acetanhydrid (3.4 ml) gibt man 6-Chloro-1,3-dimethyluracil (**1a**³; 3.49 g, 20 mmol) und beläßt das Reaktionsgemisch unter Rühren 10 min bei Raumtemperatur; dann erwärmt man noch 30 min auf 50 °C. Nach

dem Abdampfen des Solvens wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 3.4 g (75%); F: 156–157 °C (Lit.⁷: 157–158 °C).

I.R. (KBr): $\nu = 1725, 1705, 1680$ (C=O) cm^{-1} .

U.V.: keine Absorption oberhalb 215 nm.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 3.24$ ppm (s, CH₃^{a+b}).

¹³C-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 29.81$ (C-1,3); 73.09 (C-5); 149.28 (C-2); 161.61 ppm (C-4,6).

5,5-Dichloro-1,3-diethylbarbitursäure (5b):

6-Chloro-1,3-diethyluracil (**1b**; 2.0 g, 10 mmol) wird in der für **5a** beschriebenen Weise chloriert; Ausbeute: 1.12 g (44%); F: 79–80 °C.

C ₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₃	ber.	C 37.96	H 3.98	Cl 28.02
(253.1)	gef.	38.05	4.11	27.96

I.R. (KBr): $\nu = 1710, 1690$ (C=O) cm^{-1} .

U.V.: keine Absorption oberhalb 215 nm.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 1.25$ (t, CH₃^{a+b}); 4.00 ppm (q, CH₂^{a+b}).

5,5-Dibromo-1,3-dimethylbarbitursäure (6):

6-Bromo-1,3-dimethyluracil (**1c**; 2.2 g, 10 mmol) wird in der für **5a** beschriebenen Weise bromiert; Ausbeute: 0.48 g (15%); F: 148–149 °C.

C ₆ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₃	ber.	C 22.95	H 1.93	N 8.92
(314.0)	gef.	22.96	2.06	8.87

I.R. (KBr): $\nu = 1720, 1705, 1685$ (C=O) cm^{-1} .

U.V.: keine Absorption oberhalb 215 nm.

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 3.23$ ppm (s, CH₃^{a+b}).

5-Bromo-6-chloro-1,3-dimethyluracil (7a):

Zu einer Lösung von 6-Chloro-1,3-dimethyluracil³ (**1a**; 1.74 g, 10 mmol) in Essigsäure (30 ml) und Acetanhydrid (1.3 ml) fügt man Brom (3.2 g, 20 mmol) und beläßt dann das Reaktionsgemisch unter Rühren 30 min bei Raumtemperatur. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 1.5 g (59%); F: 161–163 °C (Lit.⁴, F: 162–163 °C).

C ₆ H ₆ BrClN ₂ O ₂	ber.	C 28.42	H 2.39	N 11.05
(253.5)	gef.	28.53	2.53	11.08

I.R. (KBr): $\nu = 1710, 1700, 1655$ (C=O); 1570 (C=C) cm^{-1} .

5,6-Dibromo-1,3-dimethyluracil (7b):

6-Bromo-1,3-dimethyluracil⁴ (**1c**; 2.2 g, 10 mmol) wird in der für **5a** beschriebenen Weise bromiert; Ausbeute: 1.45 g (48%); F: 166–167 °C.

C ₆ H ₆ Br ₂ N ₂ O ₂	ber.	C 24.18	H 2.03	N 9.40
(298.0)	gef.	24.23	2.12	9.37

I.R. (KBr): $\nu = 1710, 1695, 1655$ (C=O); 1570 (C=C) cm^{-1} .

U.V. (CH₃OH): $\lambda_{\text{max}} = 281$ nm ($\lg \epsilon = 4.13$).

¹H-N.M.R. (DMSO-*d*₆/TMS): $\delta = 3.22$ (s, CH₃^a); 3.60 ppm (s, CH₃^b).

Diese Arbeit ist Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen. – G. Sz. dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung für ein Forschungsstipendium.

Eingang: 26. August 1980
(geänderte Fassung: 23. März 1981)

* Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung 1979/1980.

** Korrespondenz-Adresse.

¹ Vgl. C. C. Cheng, *Progr. Med. Chem.* **6**, 67 ff. (1969).

C. C. Cheng, B. Roth, *Progr. Med. Chem.* **7**, 285 (1970); **8**, 61 (1971).

A. Kleemann, J. Engel, *Pharmazeutische Wirkstoffe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978.

² G. Jäger, in: K. H. Büchel, *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfung*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977, p. 182.

³ W. Pfeleiderer, K. H. Schündehütte, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **612**, 158 (1958).

⁴ W. Pfeleiderer, H. Deiss, *Israel J. Chem.* **6**, 603 (1968); *C. A.* **70**, 68 294 (1969).

⁵ D. J. Brown, in: A. Weissberger, E. C. Taylor, *Pyrimidines*, Suppl. 1, Wiley-Interscience, New York, 1970, p. 126.

⁶ S. Y. Wang, *J. Org. Chem.* **24**, 11 (1959).

O. S. Tee, C. G. Berks, *J. Org. Chem.* **45**, 830 (1980).

⁷ A. C. Cope et al., *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 356 (1941).

⁸ J. W. Clark-Lewis, M. J. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1959**, 1628.