

CD-Untersuchung 3,6 % Glyoxylsäure festgestellt werden konnten. Eichkurve Abb. 2:  
 21-Carboxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion: (Konzentration 5 mg/10 ml Dioxan)  
 $\Delta^4$ -3-Keto-Gruppe:  $\lambda_{\max} = 3320 \text{ \AA}$ ,  $d = -4,5 \text{ mm}$  ( $\Delta \epsilon = -0,23$ )  
 $C_{20}$ -Keto-Gruppe:  $\lambda_{\max} = 3700 \text{ \AA}$ ,  $d = 15 \text{ mm}$  ( $\Delta \epsilon = +0,83$ )

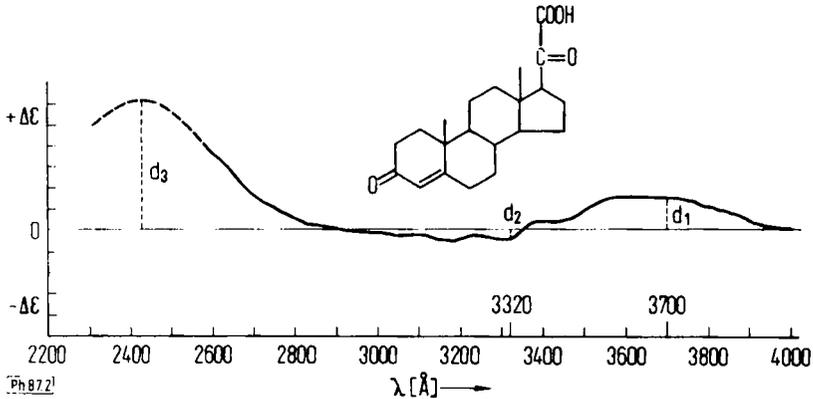


Abb.2: Circulardichrogramm von 21-Carboxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin-Dahlem, Königin-Luise-Str. 2 + 4

[Ph 87]

R. Neidlein und G. Menche

### Synthese von 3,4- sowie 4-substituierten Uracilen und Thiouracilen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Karlsruhe  
 (Eingegangen am 14. August 1971)

Die Darstellung von Uracilen bzw. Thiouracilen und ihrer C- sowie N-substituierten Derivate wird beschrieben.

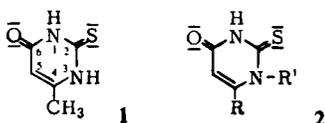
#### Synthesis of 3,4- and 4-Substituted Uracils and Sulfa-uracils

The syntheses of uracils and sulfa-uracils and their C- and N-substituted derivatives are described.

4-Methyl-2-thiouracil (1) ist seit langem bekannt. Nencki<sup>1)</sup> synthetisierte zuerst 1, indem er Acetessigester in Gegenwart von Natriumäthylat mit Thioharnstoff zur Reaktion brachte. An Stelle von 4-Methyl-2-thiouracil wird heute meist das Propylthiouracil therapeutisch eingesetzt, da es geringere toxische Nebenwirkungen als dieses aufweist.

Nach der Entdeckung der pharmakologischen Wirksamkeit dieser Substanzen begannen einige Arbeitsgruppen, verschiedene Thiouracile zu synthetisieren. In der Hauptsache waren es die Arbeitsgruppen um Jackmann<sup>2)</sup>, Anderson<sup>3)</sup> und Miller<sup>4)</sup>, die zahlreiche Thiouracile herstellten und ihre pharmakologischen Wirkungen überprüften.

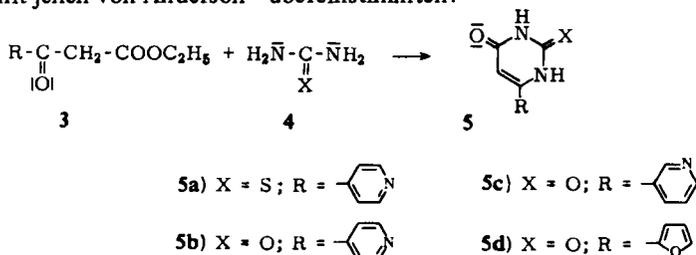
Das Ziel unserer Untersuchungen war zunächst, Uracile sowie Thiouracile zu synthetisieren, bei denen R einen heterocyclischen Ring darstellt und R' aliphatischer oder carbocyclischer Natur ist.



Zu diesem Zweck wurde versucht, sowohl Thioharnstoff bzw. monosubstituierte Thioharnstoffe als auch Harnstoff bzw. seine Monosubstitutionsprodukte mit heterocyclischen  $\beta$ -Ketoestern in Gegenwart von Natriumäthylat zu kondensieren.

Anderson und Mit<sup>4)</sup> konnten bereits Thiouracile erhalten, bei denen R einen 3-Pyridyl- bzw. einen 2-Furyl-rest darstellen. In analoger Weise wurde so versucht, 4-Pyridyl-(4)-thiouracil-(2) zugänglich zu machen. Die Kondensation unter Mitwirkung von Natriumäthylat gelang entgegen den Erwartungen nicht, selbst die Verwendung stärkerer Basen, beispielsweise NaH und andere, führten nicht zum Erfolg.

Wurden hingegen die Reaktanten 3 und 4 im Ölbad in Abwesenheit von Natriumäthylat geschmolzen, so wurden kristalline Substanzen isoliert, die strukturell teilweise mit jenen von Anderson<sup>3)</sup> übereinstimmten:



1 M. Nencki und N. Sieber, J. prakt. Chem. [2], 25, 72 (1882).

2 M. Jackmann, A. J. Bergmann und S. Archer, J. Amer. chem. Soc. 70, 497 (1948).

3 G. W. Anderson, I. F. Halverstadt, W. H. Miller und R. O. Robbin, J. Amer. chem. Soc. 67, 2197 (1945).

4 W. H. Miller, A. M. Dessert und G. W. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 70, 500 (1948).

Darüber hinaus war auch das Reaktionsverhalten monosubstituierter Harnstoffe und Thioharnstoffe gegenüber heterocyclischen  $\beta$ -Ketoestern von Interesse, wobei theoretisch 2 Isomere zu erwarten waren, nämlich die Verbindungen 7 und 8. Elementaranalysen und Mol.-Gew.-Bestimmungen ergaben, daß unter Wasser- sowie Alkoholabspaltung Cyclisierung eingetreten war.

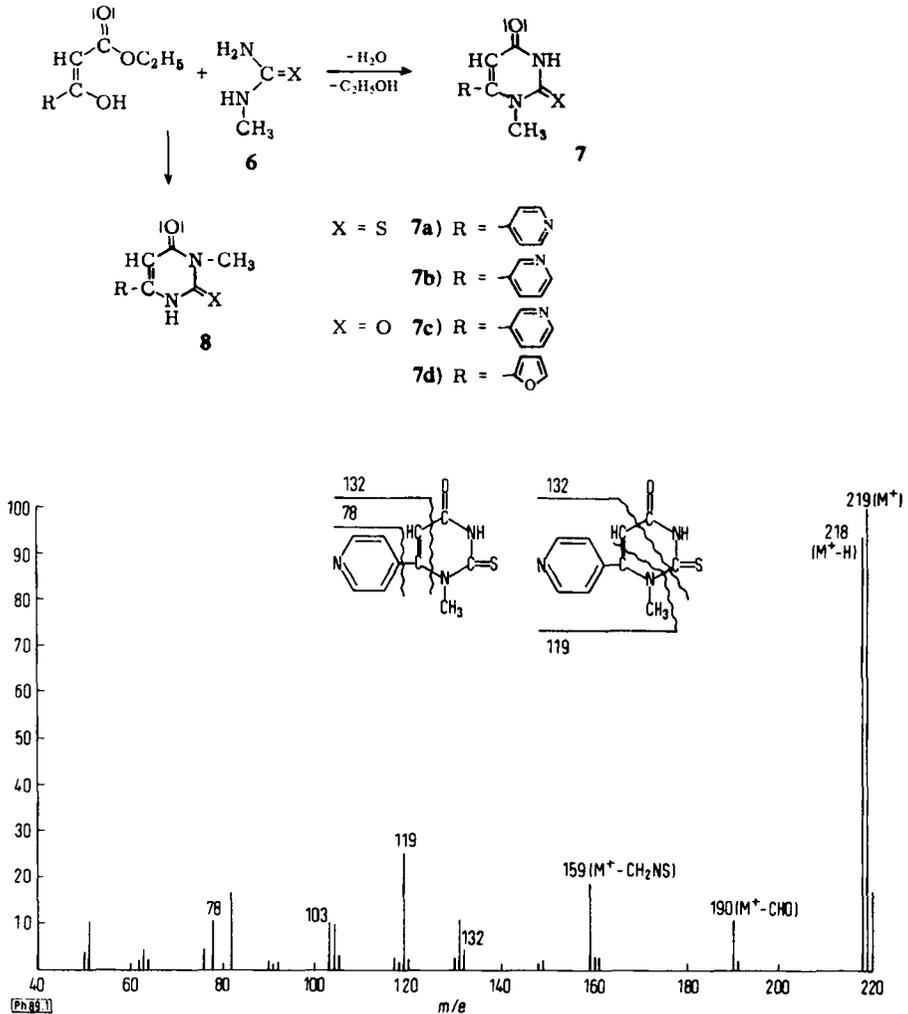
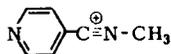
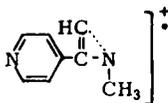


Abb. 1: Massenspektrum von 3-Methyl-4-(4'-pyridyl)-2-thiouracil (7a)

Im Massenspektrum von **7a** besitzen 3 Signale charakteristische Aussagekraft. Die Massenzahl 219 gibt das Mol.-Gew. an, während das Auftreten der Fragmente **9** (M. Z. 119) und **10** (M. Z. 132) mit der Struktur **7** vereinbar, mit der Struktur **8** jedoch unvereinbar waren.



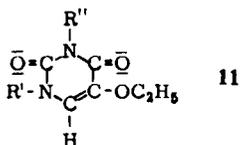
**9**: MZ. 119



**10**: MZ. 132

Nach der Strukturaufklärung wurde nunmehr versucht, ausgehend von monosubstituierten Harnstoffen und Thioharnstoffen, zu den entsprechenden in Stellung 3 substituierten 4-(4'-Pyridyl)-thiouracilen (X=S) bzw. Uracilen (X=O) zu gelangen. So wurden u. a. N-Äthyl-, N-Phenyl-, und N-p-Chlorphenyl-derivate eingesetzt, außerdem symmetrisch disubstituierte Harnstoffe und Thioharnstoffe. In keinem Fall konnte jedoch auch unter weitgehender Variation der Versuchsbedingungen eine Cyclisierung erreicht werden.

Wurden hingegen N-methylierte Harnstoffe (**6**) (X=O) und Thioharnstoffe (**6**) (X=S) längere Zeit geschmolzen, dann wurden Thiouracile und Uracile der Struktur **7** isoliert. In der Schmelze reagierten also nur N-methylierte Harn- bzw. Thioharnstoffe, nicht jedoch die höheren homologen Derivate zu den genannten Cyclisierungsprodukten; diese Ergebnisse standen in voller Übereinstimmung mit den Aussagen von Whitehead<sup>5)</sup>, der 5-Carbäthoxy-uracile (**11**) bei der Kondensation von Äthoxy-methylen-malonsäure-ester mit Monomethylthioharnstoff in der Schmelze erhielt.



**11**

Herrn Dr. U. J. Zahorszky, Institut für Organische Chemie, und Herrn Dr. H. Scheer, Institut für Anorganische Chemie, danken wir sehr für die Aufnahme sowie Mithilfe bei der Diskussion der Massenspektren, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie – Bad Godesberg, für die Förderung unserer Untersuchungen.

### Beschreibung der Versuche

Schmp.: nicht korr. IR-Spektren: Spektrophotometer PE 221 und 257 von Perkin-Elmer.

Massenspektren: Varian MAT-CH-5 und Varian MAT-SM-1.

Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium J. Beetz, Kronach/Oberfr.

5 C. W. Whitehead, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4267 (1952).

**4-(4'-Pyridyl)-2-thiouracil (5a)**

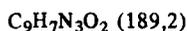
Eine Mischung aus 3,86 g (20 m Mol) Isonicotinoylessigester und 1,52 g (20 m Mol) Thioharnstoff wird 19 Std. bei 110° erhitzt. Das resultierende Öl wird mit wenig Äthanol versetzt; der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Schmp. 310 – 312° (Zers.); Ausbeute: 0,98 g = 31 % d. Th.



Ber.:	C 52,68	H 3,41	N 20,49	S 15,61
Gef.:	C 52,74	H 3,90	N 20,08	S 15,41

**4-(4'-Pyridyl)-2-uracil (5b)**

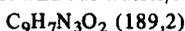
Eine Mischung aus 3,86 g (20 m Mol) Isonicotinoylessigester und 1,2 g (20 m Mol) Harnstoff wird 17 Std. bei einer Badtemp. von 120° erhitzt. Die nach dem Erkalten entstandene Substanz wurde mit Äthanol gewaschen und aus viel Wasser umkristallisiert. Schmp. 315°; Ausbeute: 1,4 g = 38 % d. Th.



Ber.:	C 57,14	H 3,70	N 22,22
Gef.:	C 57,15	H 3,52	N 22,16

**4-(3'-Pyridyl)-2-uracil (5c)**

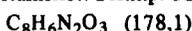
Aus 3,86 g (20 m Mol) Nicotinoylessigester und 1,2 g (20 m Mol) Harnstoff analog 5b; umkristallisiert wird aus Wasser/Äthanol. Schmp. 306 – 307°; Ausbeute: 1,2 g = 33 % d. Th.



Ber.:	C 57,14	H 3,70	N 22,22
Gef.:	C 57,09	H 3,55	N 21,62

**4-(2'-Furyl)-2-uracil (5d)**

Eine Mischung aus 1,82 g (10 m Mol) 2-Furoylessigester und 0,6 g (10 m Mol) Harnstoff wird 4 Std. auf 120° erhitzt. Der Niederschlag wird nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 324 – 326°; Ausbeute: 0,75 g = 42 % d. Th.



Ber.:	C 53,93	H 3,37	N 15,72
Gef.:	C 53,95	H 3,42	N 15,67

**3-Methyl-4(4'-pyridyl)-2-thiouracil (7a)**

Aus 3,86 g (20 m Mol) Isonicotinoylessigester und 1,8 g (20 m Mol) N-Methylthioharnstoff analog 5b, umkristallisiert wird aus Dimethylsulfoxid/Äthanol. Schmp. 310° (Zers.)



Ber.	C 54,79	H 4,11	N 19,17	S 14,61
Gef.	C 54,01	H 4,53	N 18,70	S 14,16

**3-Methyl-4(3'-pyridyl)-2-thiouracil (7b)**

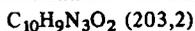
Aus 3,86 g (20 m Mol) Nicotinoylessigester und 1,8 g (20 m Mol) N-Methylthioharnstoff analog 5a, umkristallisiert wird aus Wasser. Schmp. 277 – 279°; Ausbeute: 1,7 g = 38 % d. Th.



Ber.:	C 54,79	H 4,11	N 19,17	S 14,61
Gef.:	C 55,14	H 4,32	N 18,41	S 14,37

**3-Methyl-4-(3'-pyridyl)-2-uracil (7c)**

Aus 3,86 g (20 m Mol) Nicotinoylessigester und 1,48 g (20 m Mol) N-Methylharnstoff analog 5a, umkristallisiert wird aus Äthanol. Schmp. 264 – 265°; Ausbeute: 1,7 g = 43,7 % d. Th.



Ber.:	C 59,11	H 4,43	N 20,68
Gef.:	C 58,46	H 4,65	N 20,30

**3-Methyl-4(2'-furyl)-2-uracil (7d)**

Aus 1,82 g (10 m Mol) 2-Furylessigester und 0,74 g (10 m Mol) N-Methylharnstoff analog **5d**.  
Schmp. 206 – 208°; Ausbeute: 0,94 g = 49 % d. Th.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (192,2)

Ber.: C 56,20

H 4,17

N 14,58

Gef.: C 55,67

H 4,17

N 14,28

Anschrift: Prof. Dr. R. Neidlein, 75 Karlsruhe, Kaiserstraße 12

[Ph 89]

H. Böhme und W. Fresenius

## Zur Aminomethylierung substituierter Styrole

### 38. Mitt. über $\alpha$ -halogenierte Amine<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn  
(Eingegangen am 15. August 1971).

Substituierte Styrole, beispielsweise  $\alpha$ -Methyl-styrol oder 1,1-Diphenyl-äthen, werden in Acetonitrillösung durch  $\alpha$ -halogenierte Amine an der Doppelbindung aminomethyliert. Aktivierend wirken Methoxy-, Dimethylamino- oder Methylgruppen in *p*-Stellung des Benzolringes.

#### Aminomethylation of Substituted Styrenes

Aminomethylation at the olefinic double bond takes place by treating substituted styrenes, e. g.  $\alpha$ -methyl-styrene or 1,1-diphenyl-ethene, with  $\alpha$ -haloamines in acetonitrile solution. Activating substituents in the *para*-position of the benzene ring are methoxy-, dimethylamino- and methyl-groups.

$\alpha$ -Halogenierte Amine vermögen elektronenreiche Olefine, beispielsweise Vinyläther oder Enamine, zu aminomethylieren<sup>2)3)</sup>, ihre Elektrophilie ist aber zu gering, um mit gewöhnlichen aliphatischen Doppelbindungen wie in Cyclohexen, 2-Methyl-buten-(1) u. a. entsprechend zu reagieren. Auch Versuche mit Styrol verliefen ergebnislos. Gaben wir jedoch  $\alpha$ -Methyl-styrol (**2a**) bei Raumtemperatur unter Rühren zu einer Suspension von Dimethyl-chlormethyl-amin (**1a**) in Acetonitril, so trat Umsetzung ein, und wir erhielten nach zwei Tagen eine klare Lösung; der beim Eindampfen hinterbliebene Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und lieferte auf Zusatz von Natriumcarbo-

1 37. Mitt.: H. Böhme und W. Stammberger, Liebigs Ann. Chem. 754, 56 (1971).

2 H. Böhme und P. Wagner, Chem. Ber. 102, 2651 (1969).

3 H. Böhme und W. Höver, Liebigs Ann. Chem. 748, 59 (1971).