

Walter Liebenow und Hans Liedtke

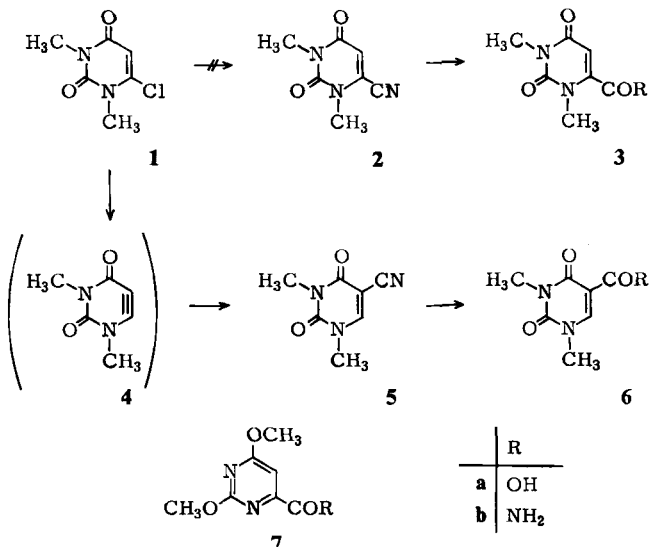
Notiz über eine neue Methode zur Darstellung von 1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(5)

Aus der Abteilung für Organische Chemie der L. Heumann & Co., Nürnberg

(Eingegangen am 14. Januar 1972)

Die 1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(4)¹⁾ (**3a**) wird durch Methylierung von Orotsäure mit Dimethylsulfat gewonnen. Wir versuchten **3a** aus der Chlorverbindung **1** über das Nitril **2** und dessen anschließende Hydrolyse zu synthetisieren. **1** wurde durch Chlorierung von 1.3-Dimethyl-barbitursäure mit Phosphoroxidchlorid nach *Pfleiderer* und Mitarb.²⁾ gewonnen. Die Uracilcarbonsäurenitrile wurden bisher entweder durch Ringschluß³⁾ oder durch modifizierte Kolbe-Synthese mit Kupfer(I)-cyanid in Chinolin⁴⁾ hergestellt, nicht aber durch direkte Kolbe-Synthese.

Auch bei unseren Arbeiten mit Natriumcyanid in Äthanol trat keine Reaktion ein, erst bei Verwendung von Dimethylsulfoxid kam die Nitrilbildung zustande. Dieses aprotische Lösungsmittel eignet sich besonders für nucleophile Substitutionen^{5,6)}. Das Nitril erhielten wir in guter Ausbeute, aber das durch Hydrolyse entstandene Carbonsäureamid bzw. die Carbonsäure waren nach ihren Eigenschaften nicht mit der 1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(4) bzw. dem entsprechenden Säureamid identisch.



1) *W. V. Curran* und *R. B. Angier*, *J. org. Chemistry* **31**, 201 (1966).

2) *W. Pfeiderer* und *K. H. Schündehütte*, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 158 (1958).

3) *M. R. Atkinson*, *G. Shaw* und *R. N. Warren*, *J. chem. Soc. [London]* **1956**, 4118.

4) *C. C. Price*, *N. J. Leonard* und *H. J. Reitsem*, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 766 (1946).

5) *D. Martin*, *A. Weise* und *H. J. Niclas*, *Angew. Chem.* **79**, 340 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 318 (1967).

6) *R. A. Smiley* und *C. Arnold*, *J. org. Chemistry* **25**, 257 (1960).

Diese Beobachtungen ließen zunächst die Vermutung aufkommen, daß evtl. durch Methylierung von Orotsäure die 2.6-Dimethoxy-pyrimidin-carbonsäure-(4) (**7a**) oder die gemischten *N*-Methyl-*O*-methyl-dihydropyrimidincarbonsäuren hätten entstanden sein können. Verbindung **7a** wurde aus 4-Chlor-2.6-dimethoxy-pyrimidin nach Klötzer⁷⁾ über das Nitril erhalten, übrigens auf einem umständlichen Wege über das 4-Trimethylammonio-2.6-dimethoxy-pyrimidin-chlorid.

Auf Grund der NMR-Spektren konnten für die Säureamide **3b** und **6b** die möglichen *O*-Methylgruppen ausgeschlossen werden. Bei **7b** liegen die Signale der *O*-Methylprotonen bei 6.0–6.1, für **3b** und **6b** weisen die *N*-Methylprotonen mit τ 6.8–6.9 eine chemische Verschiebung nach höheren τ -Werten auf. Die Werte liegen zwar relativ tief, unterscheiden sich jedoch deutlich voneinander, wie zu erwarten war.

Besonders deutlich sind die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Ring-Protonen. Während das Signal für **3b** bei τ 4.35 erscheint, liegt das für **6b** bei τ 1.6.

Unter unseren Reaktionsbedingungen könnte also die Cine-Substitution in 5-Stellung über die Zwischenstufe eines Hetarins (**4**) eingetreten sein. Das mögliche 4-Substitutionsprodukt konnten wir nicht nachweisen.

Untersuchungen, die auf das Auftreten von 4.5-Dehydro-pyrimidinen hinweisen, sind bereits veröffentlicht worden^{8,9)}. Beide Arbeitsgruppen isolierten ebenfalls nur das Cine-Substitutionsprodukt.

Die Schmelzpunkte des 5-Nitrils **5**³⁾ und der daraus durch saure Hydrolyse gewonnenen 5-Carbonsäure¹⁰⁾ (**6a**) stimmen mit den Literatur-Schmelzpunkten der durch Ringschluß synthetisierten Produkte überein.

Beschreibung der Versuche

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät 257 in Kaliumbromid aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden mit einem Jeol C 60 H-Gerät der Japan Electron Optics, Tokyo, in Dimethylsulfoxid-*d*₆ mit Tetramethylsilan als innerem Standard aufgenommen. Für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren danken wir Herrn Dr. Geibel vom organ.-chem. Institut der Universität Erlangen.

1.3-Dimethyl-5-cyan-uracil (5): Zu einer gut gerührten Suspension von 36.0 g (0.74 Mol) trockenem Natriumcyanid in 180 ccm über Calciumhydrid getrocknetem Dimethylsulfoxid werden bei 90° 52.5 g (0.3 Mol) 4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil (**1**) portionsweise zugegeben. Dabei tritt Temp.-Erhöhung auf 110° ein, man erhitzt noch 10 Min. auf 120°. Nach dem Erkalten gießt man die braun gefärbte Suspension in reichlich Wasser, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn an der Luft. Ausb. 43 g (73%). Schmp. 153–155° (Äthanol), Lit.-Schmp.³⁾ 156°.

IR: CH arom. 3065 (m), C≡N 2220/cm (s).

1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(5) (6a): 28 g (0.17 Mol) **5** werden mit 140 ccm konz. Salzsäure 4 Std. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit wenig Eiswasser gewaschen und abgesaugt. Ausb. 11 g (35%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 180–182°, Lit.-Schmp.¹⁰⁾ 183°.

IR: OH assoz. 2740 (w), C=O 1708/cm (s).

⁷⁾ W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 526 (1956).

⁸⁾ T. J. Schwan und H. Tiekemann, J. org. Chemistry **29**, 941 (1964).

⁹⁾ H. C. van der Plas und G. Geurtsen, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 2093.

¹⁰⁾ C. W. Whitehead, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4267 (1952).

1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(5)-chlorid: 3.0 g (0.016 Mol) **6a** werden mit 15 ccm doppelt gereinigtem *Thionylchlorid* und 2 Tropfen Dimethylformamid 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das überschüss. Thionylchlorid wird i. Vak. abdestilliert, der helle, kristalline Rückstand von 2.7 g (82%) aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 155°.

1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(5)-amid (6b): 2.0 g (0.01 Mol) des *Säurechlorids* werden mit 20 ccm *ammoniak*-gesättigtem Benzol versetzt, 30 Min. unter Rückfluß gekocht, nach dem Erkalten wird der ausgeschiedene, farblose Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 1.3 g (71%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser und einmaligem aus Isopropylalkohol beträgt der Schmp. 216–218°.

IR: NH 3390 (s), 3150 (w), Amid-NH II 1615 (m), CH arom. 3090/cm (m).

NMR: H (Ring) τ 1.65, (N-CH₃) δ 6.83 und 6.93.

[13/72]