

Alois Haas und Wilhelm Hinsch

Perhalogenmethylmercapto-Heterocyclen, III¹⁾

Perhalogenmethylmercapto-barbitursäuren

Aus dem Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum

(Eingegangen am 29. Februar 1972)

Barbitursäure reagiert mit F_3CSCl zur 5-substituierten Verbindung **4**. Es gelingt nicht, das bei der entstehenden Substanz noch in 5-Stellung verbleibende Proton zu ersetzen. So bildet sich auch mit Silbernitrat nur ein Silbersalz **6** am Stickstoff, das sich mit Äthyljodid in die Äthylverbindung **7** überführen läßt. Die 5-Trifluormethylmercapto-5-äthyl-barbitursäure (**5**) erhält man nur durch Umsetzung der 5-Äthyl-barbitursäure mit F_3CSCl . Die Verbindungen werden durch ihre Spektren identifiziert (IR, NMR, MS).

(Perhalomethylthio)heterocycles, III¹⁾

Perhalomethylthio Derivatives of Barbituric Acid

Barbituric acid reacts with F_3CSCl to form the 5-substituted compound **4**. No further substitution of the remaining proton in 5-position is possible. Thus silver nitrate only reacts at a nitrogen atom, yielding the silver salt **6**, which upon treatment with ethyljodide gives rise to the corresponding ethyl compound **7**. 5-Ethyl-5-(trifluoromethylthio)barbituric acid (**5**) can only be obtained from 5-ethylbarbituric acid and F_3CSCl . Characteristic spectroscopic data are mentioned (i. r., n. m. r., m. s.).

Beim 2,4-Dihydroxy-pyrimidin, dem Uracil (**1**), lassen sich sowohl am C-5-Kohlenstoff als auch an den Stickstoffatomen Substitutionen durch Sulphenylchloride der homologen Reihe $F_nCl_{3-n}CSCl$ erzielen, wobei Perhalogenmethylmercapto-uracile entstehen²⁾.

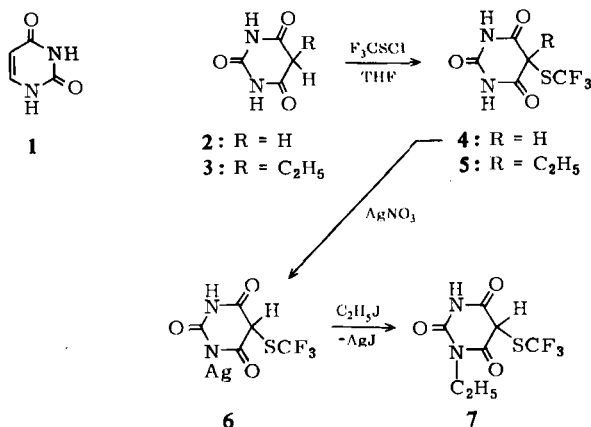
Während die am stärksten elektrophile Gruppe, die F_3CS -Gruppe, noch in der Lage ist, am Kohlenstoff anzugreifen, reagieren FCl_2CSCl und Cl_3CSCl an beiden Stickstoffatomen zu den 1,3-disubstituierten Verbindungen.

Zu diesen Reaktionen analoge Umsetzungen sollten sich auch an der Barbitursäure **2** durchführen lassen. Dieses Trihydroxypyrimidin, das in seiner Triketoform vorliegt, besitzt eine aktive Methylengruppe, die elektrophilen Substitutionen leicht zugänglich ist.

Bei der zu **1** analogen Umsetzung von **2** mit F_3CSCl in Pyridin bildet sich in schlechter Ausbeute ein Pyridiniumsalz von **4**. Aufgrund der starken Acidität der Methylengruppe läßt sich **2** in einer Tetrahydrofuran-Suspension jedoch auch ohne HCl -

¹⁾ II. Mitteil.: *A. Haas und W. Hinsch*, Chem. Ber. 105, 1768 (1972).

²⁾ *A. Haas und W. Hinsch*, Chem. Ber. 104, 1855 (1971).



Fänger im Glasbombenrohr mit F_3CSCl zu **4** umsetzen, das zunächst als 2: 1-Ätherat mit Tetrahydrofuran anfällt, aus dem aber beim Erhitzen an der Luft auf 100° quantitativ das Lösungsmittel abgespalten wird.

Bei dieser Reaktion läßt sich in jedem Falle ausschließlich monosubstituierte Barbitursäure gewinnen; ein disubstituiertes Produkt konnte nicht isoliert werden, obwohl die Acidität des noch verbleibenden Protons durch den negativen Induktionseffekt der F_3CS -Gruppe noch erhöht werden sollte. Es ist daher anzunehmen, daß ein evtl. entstehendes Disubstitutionsprodukt durch bei der Reaktion auftretendes HCl bzw. Feuchtigkeitsspuren sofort das einfach substituierte Produkt zurückbildet. Auch beim Einsatz des 5.5-Disilbersalzes der Barbitursäure erfolgt lediglich Monosubstitution.

4 ist in Analogie zur Barbitursäure in der Triketoform geschrieben worden. Die Formel soll jedoch nichts über den Enolisierungsgrad der Verbindung aussagen. Im IR weist **4** nämlich eine starke Bande zwischen 1500 und 1600/cm auf, die bei der unsubstituierten Säure ebensowenig zu finden ist, wie bei der 5-Äthyl- und der 5.5-Diäthyl-barbitursäure. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Ringschwingungen, die mit $\text{C}=\text{C}$ - bzw. $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingungen gekoppelt sind. Gleichzeitig treten auch Veränderungen im Bereich der Carbonylbanden oberhalb von 1700/cm auf, ein Teil der Banden verschwindet oder wird deutlich schwächer. Dieser Befund läßt darauf schließen, daß die Verbindung wenigstens teilweise enolisiert vorliegt. Dies ist z. B. auch bei der wasserfreien 5-Nitro-barbitursäure der Fall³⁾.

In der Barbitursäure können alle vier Wasserstoffatome durch Silber ersetzt werden. Zunächst werden die beiden Wasserstoffatome in 5-Stellung ausgetauscht, dann erst die Stickstoffprotonen⁴⁾. In **4** wird jedoch bei AgNO_3 -Zugabe nicht das in 5-Stellung verbleibende Proton ersetzt, sondern es entsteht das Salz **6**, wie sich durch Äthylieren der Verbindung mit Äthyljodid zu **7** zeigen läßt. Diese Verbindung unterscheidet sich in ihren Spektren und physikalischen Eigenschaften von **5**.

³⁾ Fr. Mihai und R. Nutiu, Rev. Roum. Chim. **13**, 39 (1968).

⁴⁾ M. Conrad und M. Gutzeit, Ber. dtsh. chem. Ges. **14**, 1643 (1881); **15**, 2844 (1882).

Während sich die unsubstituierte Barbitursäure leicht acylieren läßt⁵⁾, ist auch mit Acetanhydrid das 5-Proton in **4** nicht mehr austauschbar. Ebenso läßt sich **5** nicht durch direkte Umsetzung von **4** mit Äthyljodid herstellen. Die Ursachen hierfür sind nicht eindeutig zu bestimmen.

Die 5-Trifluormethylmercapto-5-äthyl-barbitursäure (**5**) ist auf anderem Wege, nämlich durch Umsetzung der 5-Äthyl-barbitursäure mit F_3CSCl , als stabile Verbindung erhältlich.

Sie ist physiologisch interessant, da sie als 5.5-disubstituierte Barbitursäure wegen ihrer geringen Acidität und damit erhöhter Lipophilie ein potentiell Sedativum oder Hypnotikum darstellt, zumal auch biologisch aktive F_3CS -Gruppierungen bekannt sind⁶⁾.

Während einige *N*-Trichlormethylmercapto-5.5-dialkyl-barbitursäuren durch Umsetzung der Natriumsalze mit Cl_3CSCl erhalten wurden⁷⁾, führen im Gegensatz zum F_3CSCl die Verbindungen FCl_2CSCl und Cl_2CSCl weder direkt mit der Barbitursäure noch mit deren Disilbersalz zu definierten isolierbaren Produkten.

Alle Verbindungen zeigen im IR-Spektrum die für die F_3CS -Gruppe charakteristischen Absorptionen zwischen 1000 und 1100/cm sowie um 760/cm^{1,2)}. Ebenso lassen sich die Banden des Barbitursäuregerüsts zuordnen⁸⁾: $\nu_{NH(OH)}$ 3100–3225, ν_{C-H} 2950–3000, $\nu_{C=O}$ 1700–1780, δ_{NH} 1538, δ_{C-N} 1359–1370, sowie Ringschwingungen von 1510–1575 und um 840/cm, wobei letztere Schwingung auch von γ_{N-H} herrühren könnte. Auch die im experimentellen Teil angegebenen ¹⁹F- und ¹H-NMR-Spektren bestätigen die angegebenen Strukturen.

Die Massenspektren der Verbindungen **4**, **5** und **7** zeigen nicht die Einheitlichkeit der Perhalogenmethylmercapto-uracile²⁾, bei denen zunächst eine $F_nCl_{3-n}C$ -Gruppe abgespalten wird. Dieser Zerfall ist nur bei **4** wesentlich, während die äthylsubstituierten Verbindungen zuerst C_2H_5 bzw. C_2H_4 (infolge McLafferty-Umlagerung) verlieren. Ebenfalls vorherrschend ist die OH-Abspaltung, entweder aus dem Molekölion (bei **5**) oder nach CF_3 -Eliminierung. Die dann folgende HNCO- bzw. CO-Abspaltung ist charakteristisch für Barbitursäurederivate⁹⁾. Ein Verlust von Schwefel wird ebenso wie bei den *C*-substituierten Uracilderivaten nicht beobachtet. Die wichtigsten Bruchstücke samt ihrer Zuordnung werden in der Tab. angegeben.

Herrn Dr. *H. Marsmann* vom Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum danken wir sehr herzlich für die Messung der NMR-Spektren, Herrn Dr. *D. Müller* vom Lehrstuhl für analytische Chemie der Ruhr-Universität für die Aufnahme der Massenspektren.

⁵⁾ *H. Biltz* und *H. Wittek*, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 1035 (1921).

⁶⁾ *Farbenfabriken Bayer AG* (Erf. *E. Kühle*, *A. Haas*, *W. Klug* und *F. Grewe*), D. O. S. 1908680 (1969), C. A. **73**, 109522 (1970).

⁷⁾ *E. Jeney* und *T. Zsolnai*, Zbl. Bakteriöl., Parasitenkunde, Infektionskrankh., Hyg. I. Abt., Orig. **193**, 516 (1964).

⁸⁾ *L. N. Short* und *H. W. Thompson*, J. chem. Soc. [London] **1952**, 168; *L. Levi* und *C. E. Hubley*, Analytic. Chem. **28**, 1591 (1956); *S. Pinchas*, Spectrochim. Acta **22**, 1889 (1966).

⁹⁾ *A. Costapanagiotis* und *H. Budzikiewicz*, Mh. Chem. **96**, 1800 (1965).

Beschreibung der Versuche

IR-Spektren der festen Substanzen wurden in KBr mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 125 aufgenommen. ^{19}F - und ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker-Kernresonanzspektrometer 60 MHz gegen die inneren Standards C_6F_6 (umgerechnet auf CFCl_3) und TMS in gesättigten Lösungen aufgenommen, massenspektroskopische Untersuchungen mit einem Varian-MAT-Massenspektrometer CH-5 ausgeführt (70 eV, 100 μA).

Tab. Zuordnung charakteristischer Massenpeaks (in Klammern relative Häufigkeit)

Verb.	4	5	7
1) M^+ $\text{M}^+ - \text{OH}$	228 (16)	— 239 (21)	256 (18)
2) $\text{M}^+ - \text{F}$ — HF	209 (1) 208 (3)		
3) $\text{M}^+ - \text{CF}_3$	159 (20)		
4) $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$ — C_2H_4		227 (100)	228 (70)
5) 4) — CF_3		159 (10)	159 (81)
6) 3) — OH 5) — OH	142 (43)	—	142 (75)
7) 3) — HNCO 5) — HNCO	116 (7)	116 (1)	116 (32)
8) 6) — HNCO	99 (4)		99 (4)
9) 7) — CO	88 (25)		88 (35)
10) 8) — CO	71 (13)		71 (24)
11) CF_3	69 (43)	69 (9)	69 (30)
12) HNCO	43 (55)	43 (26)	43 (19)
13) CH_2CO	42 (36)	42 (16)	42 (73)

5-Trifluormethylmercapto-barbitursäure (**4**): 6.4 g (50 mMol) wasserfreie *Barbitursäure* (**2**) werden in 10 ccm trockenem *Tetrahydrofuran* (THF) suspendiert und zusammen mit 20 g (145 mMol) F_3CSCI in ein Glasbombenrohr eingeschmolzen. Die Mischung wird 24 Stdn. bei Raumtemp. geschüttelt, wobei der Bombeninhalt durch ausfallenden Niederschlag und Verbrauch an THF und F_3CSCI schwerflüssig wird. Danach werden flüchtige Produkte i. Vak. abdestilliert. Anschließend wird der größte Teil des farblosen Rückstandes in 110 ccm THF gelöst, wobei ein körniger Niederschlag zurückbleibt (unverbrauchte Barbitursäure). Es wird abfiltriert und aus dem Filtrat mit etwa 800 ccm Petroläther (40–60°) ein farbloser Niederschlag des *THF-Adduktes mit 4* ausgefällt. Man läßt 1 Stde. absitzen, filtriert dann erneut und trocknet über P_4O_{10} i. Vak. Ausb. 10.25 g (78 %).

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ (528.4) Ber. C 31.81 H 2.64 F 21.57 N 10.60 S 12.11
Gef. C 31.65 H 2.74 F 21.59 N 10.51 S 12.41

10.25 g (19.5 mMol) des THF-Adduktes werden im Trockenschrank 2 Tage an der Luft auf 100° erhitzt. Dabei verliert das Molekül THF, zurück bleibt **4** in farblosen Kristallen. Ausb. 8.8 g. Zers.-P. 235°.

$\text{C}_5\text{H}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (228.2) Ber. C 26.32 H 1.33 F 24.98 N 12.28 S 14.05
Gef. C 26.88 H 1.17 F 24.42 N 11.96 S 14.19

^{19}F -NMR (THF): 45.0 ppm. ^1H -NMR (THF- d_6): 10.5 ppm (br); 1.90 ppm.

Silbersalz 6 der 5-Trifluormethylmercapto-barbitursäure: Zur Lösung von 2.28 g (10 mMol) **4** in ca. 100 ccm Wasser werden 1.70 g (10 mMol) $AgNO_3$ in 25 ccm Wasser langsam unter gutem Rühren zugetropft. Es fällt sofort ein feiner weißer Niederschlag aus. Nach Zugabe der ganzen Silbernitrat-Lösung wird noch $1/2$ Stde. gerührt, dann läßt man über Nacht im Dunkeln absitzen. Anschließend wird filtriert, mit 20 ccm Wasser gewaschen und i. Vak. über P_4O_{10} getrocknet. Ausb. 3.1 g (93%). Dieses Rohprodukt enthält erst 26% Ag; bei zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser tritt durch teilweise Zersetzung eine Verminderung der Ausb. auf etwa 50% ein. Die Substanz verfärbt sich beim Erhitzen, schmilzt aber unterhalb 300° nicht.

$C_5H_2F_3N_2O_3SAg$ (335.1) Ber. Ag 32.18 Gef. Ag 30.54

5-Trifluormethylmercapto-1-äthyl-barbitursäure (7): 1.12 g (3.3 mMol) **6**, in 20 ccm THF suspendiert, werden mit 0.51 g (3.3 mMol) C_2H_5J versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Badtemp. 110°). Während dieser Zeit färbt sich die Suspension gelb. Nach Abkühlen wird filtriert und der Rückstand zweimal mit je 10 ccm THF gewaschen. Aus Filtrat und Waschflüssigkeit werden mit 400 ccm Petroläther ($40-60^\circ$) farblose Kristalle ausgefällt, die abgesaugt und i. Vak. getrocknet werden. Ausb. 0.55 g (65%) (aus CH_3CN). Die Substanz zersetzt sich ab 190° .

$C_7H_7F_3N_2O_3S$ (256.2) Ber. C 32.82 H 2.75 F 22.25 N 10.93 S 12.51
Gef. C 32.79 H 2.90 F 22.09 N 10.54 S 11.78

^{19}F -NMR (CH_3OH): 45.1 ppm.

5-Trifluormethylmercapto-5-äthyl-barbitursäure (5) 0.78 g (5 mMol) *5-Äthyl-barbitursäure* (einen Tag bei 130° im Trockenschrank getrocknet) werden in 5 ccm trockenem THF suspendiert, in ein 30 ccm fassendes Glasbombenrohr gegeben und darauf 2.0 g (14.5 mMol) F_3CCl kondensiert. Anschließend wird einen Tag bei Raumtemp. geschüttelt. Danach wird gekühlt, an der Vakuumapparatur geöffnet und bei nur schwachem Vak. auf Raumtemp. erwärmt. Es wird filtriert und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert: 0.92 g (72%) farblose Nadeln vom Schmp. $163-164^\circ$.

$C_7H_7F_3N_2O_3S$ (256.2) Ber. C 32.82 H 2.75 F 22.25 N 10.93 S 12.51
Gef. C 33.06 H 2.87 F 22.22 N 11.06 S 12.69

^{19}F -NMR ($CHCl_3$): 39.5 ppm. 1H -NMR (THF- d_6): 10.95 ppm, q 2.11 ppm, t 0.87 ppm.
[58/72]