

Walter Liebenow und Hans Liedtke

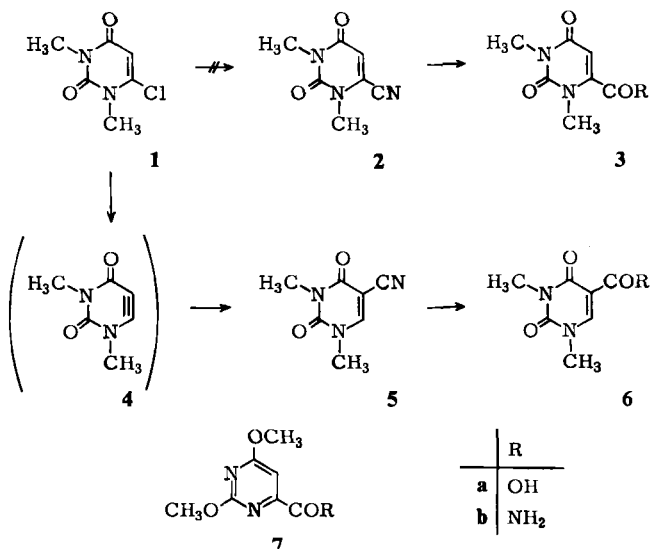
Notiz über eine neue Methode zur Darstellung von 1.3-Dimethyl-uracil-carbonsäure-(5)

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. Warrener*, *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 Ringprotonen. 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 Stdn. 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]