

ÜBER SYNTHESEN VON DIFLUORAMINOPYRIMIDINEN

H. MEINERT, U. GROß und ST. RÜDIGER

Sektion Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin,
1040 Berlin, (D.D.R.)*

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über Synthesen von Difluoramino-pyrimidinen berichtet. Bei der Direktfluorierung der Aminoderivate werden die entsprechenden Difluoraminoverbindungen neben weiteren Fluorierungsprodukten erhalten. Im Falle der Alkylierung von Difluoramino durch protonierte Pyrimidine wird die Bildung der Difluoraminoverbindungen diskutiert.

SUMMARY

The syntheses of difluoroaminopyrimidines are reported. By direct fluorination of amino derivatives the corresponding difluoroamino-compounds and other fluorinated products are formed. In the case of the alkylation of difluoroamine by protonated pyrimidines the formation of difluoroamino-compounds is discussed.

* Anschrift der Autoren:

Zentralinstitut für Anorganische Chemie der Akademie der
Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee (DDR)

EINLEITUNG

Anfang der 60er Jahre wurden Umsetzungen mit Fluor unter hohen Drücken in den meisten europäischen Forschungslaboratorien noch nicht durchgeführt. Der Grund dafür war, daß in den Vereinigten Staaten gehandelte Fluor-Drucksysteme kaum verfügbar waren und, daß bei den Fluorchemikern auch eine psychologische Barriere gegenüber derartigen Druckreaktionen bestand. Daraus resultierten auch die hohen Sicherheitsanforderungen, wonach elementares Fluor nur mit Drücken bis maximal 10 bar auf Stahlflaschen abgefüllt wurde.

In diesem Zeitraum fanden die unter Leitung von J. Slivnik am Institut "Jozef Stefan" in Ljubljana durchgeführten Druckreaktionen zur Synthese der höherwertigen Halogen- und Edelgasfluoride internationale Beachtung.

Unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Fluorchemie [1-5] wurden wesentlich dadurch gefördert, daß einer von uns (H. M.) die Gelegenheit zu einem Studienaufenthalt in Ljubljana erhielt. Dabei wurden in uneigennütziger und freundschaftlicher Weise von J. Slivnik und Mitarbeitern (B. Frlec, A. Smalc u.a.) die am Institut "Jozef Stefan" erarbeiteten technischen Lösungen für Fluor-Druckreaktionen vermittelt.

Ausgehend von den Erfahrungen von Slivnik und Mitarbeitern entwickelten wir ein Fluordrucksystem (Gefäße, Verbindungen, Ventile, Manometer) für Reaktionen bis zu 60 bar F_2 -Druck und zur Abfüllung des elektrolytisch erzeugten Fluors auf Stahlflaschen bis zu einem Druck von 30 bar.

Diese Lagergefäße waren handelsübliche Druckgasflaschen, die zuvor mit N_2 -verdünntem Fluor unter Normaldruck zur Ausbildung einer Schutzschicht behandelt wurden. Die Ventile waren im Eigenbau gefertigt. Als Manometer verwendeten wir handelsübliche Bourdonrohr-Manometer mit Edelstahl-Meßglied, wobei lediglich die Weichlot-Lötstellen in Hartlot ausgeführt wurden [4]. Auf den in Ljubljana verwendeten Drucküberträger [6] wurde verzichtet.

Dieses relativ unkomplizierte Abfüll-, Lager- und Reaktionssystem für Fluor-Druckreaktionen bis zu 60 bar hat sich seit Jahrzehnten bewährt.

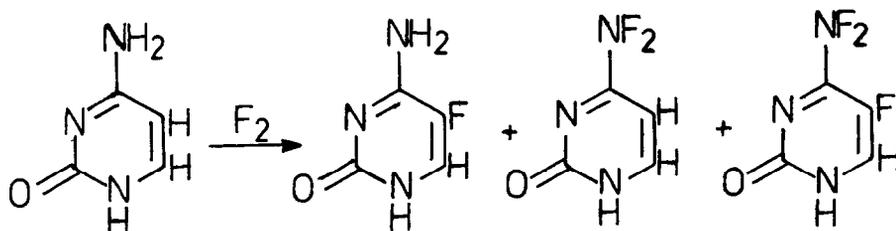
In dem Folgenden berichten wir über unsere bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen zur Synthese NF_2 -substituierter Pyrimidine.

Zur Einführung der Difluoramino-Gruppe in organische Substrate haben wir die Elektrofluorierung [7], die Direktfluorierung der Aminogruppe mit elementarem Fluor und die Umsetzungen mit Difluoramin untersucht [8].

Im Falle der Direktfluorierung wurden Cytosin und 6-Aminouracil mit stickstoffverdünntem Fluor in Wasser umgesetzt. Je nach Ansatz wurden 130 bis 900 mg der wasserunlöslichen Pyrimidine bei 0°C gerührt, wobei nach Reaktionsdauern von 45 Minuten bis zu 3 Stunden die Substanzen bei Reaktionsende gewöhnlich vollständig gelöst waren. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden die Reaktionsgemische MS-, UV- und IR-spektroskopisch sowie dünnschicht- und säulenchromatographisch untersucht.

Im N-F-Valenzschwingungsbereich von $800 - 1200\text{ cm}^{-1}$ treten im IR-Spektrum Überlagerungen und Änderungen mit geringer Aussagekraft auf, da die Pyrimidinverbindungen bei diesen Wellenzahlen Eigenabsorption aufweisen. Aufschlußreich dagegen ist der Verlust der Valenzschwingungsbande der primären Aminogruppe in den Ausgangssubstanzen. Die typischen UV-Maxima der eingesetzten Pyrimidine werden gegenüber denen der Reaktionsprodukte verschoben bzw. es treten zusätzliche Banden auf. Mehr Rückschlüsse lassen die Massenspektren der negativen und positiven Ionen zu.

Im Falle der Direktfluorierung von Cytosin werden im Massenspektrum Fluorierungsprodukte durch ihre Moleküllionenpeaks mit hoher Signalintensität sowie durch die Fragmentierung nachweisbar (5-Fluor-cytosin M^+ m/e 129; 4-Difluoramino-cytosin M^+ -1 m/e 146; 4-Difluoramino-5-Fluor-cytosin M^+ m/e 165).



Dünnschichtchromatographisch ist auf Kieselgel HF 254 der Firma Merck-Darmstadt eine Auftrennung des Reaktionsgemisches im Laufmittel Tetrahydrofuran/Ethanol im Verhältnis 5:1 möglich, wobei Cytosin bei einem R_f -Wert von 0,22 neben einem sehr intensiven Fleck mit einem R_f -Wert von 0,85 und einem weiteren schwachen Fleck ($R_f=0,6$) auftritt. Präparativ läßt sich das Reaktionsprodukt über eine Kieselgelsäule mit dem erwähnten Laufmittel auftrennen. Massenspektrometrisch erweist sich das so erhaltene Produkt als 4-Difluoramino-cytosin neben geringen Anteilen an 5-Fluor-cytosin.

Bei der Direktfluorierung von 6-Amino-uracil werden gemäß MS-Untersuchungen ebenfalls fluorierte Produkte nachgewiesen, wobei mit großer Intensität 6-Amino-5-Fluor-uracil ($M^+ -1$ m/e 144) neben geringen Konzentrationen des 6-Difluoramino- bzw. 6-Difluoramino-5-Fluor-uracils vorliegt.

Während die beschriebenen Reaktionen mit elementarem Fluor als Radikalreaktionen betrachtet werden, laufen demgegenüber Umsetzungen mit Difluorammin als Alkylierungsreaktionen ab [9] [10]. Da das Difluorammin nur eine geringe nucleophile Potenz aufweist, muß durch eine hohe Acidität im Reaktionsmedium die Bildung eines elektrophilen Carbeniumions im Substrat begünstigt werden. Dies geschieht durch Protonierung mit starken Protonensäuren wie konzentrierter Schwefelsäure, Fluorsulfonsäure oder Trifluoressigsäure.

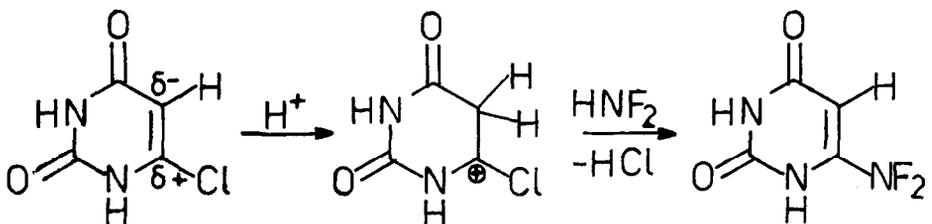
Difluorammin wurde nach Baum [11] durch Fluorierung von Harnstoff mit elementarem Fluor in wässriger Lösung hergestellt. Diese Lösungen von N, N-Difluorharnstoff sind bei -20°C lagerbar. Durch Ansäuern mit konzentrierter Schwefelsäure wurden für die jeweilige Umsetzung 4 bis 5 g (ca. 0,1 mol) Difluorammin freigesetzt und in großem Überschuß mit den substituierten Pyrimidinverbindungen (2-8 m mol) umgesetzt. Dabei wurden zwei prinzipielle Reaktionswege beschriftet: Die Reaktion wurde entweder in einem vorher evakuierten 2-l-Kolben bei 60 bis 80°C oder in einem 100-ml-Kolben mit einem auf -30°C ge-

kühlten Rückflußkühler durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Acetonitril oder Trifluoressigsäure und Fluorsulfonsäure als Katalysator. Als Pyrimidine wurden Uracil, Thymin, 5-Chlor- bzw. 6-Chlor-uracil und Barbitursäure eingesetzt.

Pyrimidine sind π -Elektronenmangelheterocyclen mit schwach ausgeprägtem aromatischem Charakter. In Abhängigkeit von der Lactim-Lactam-Tautomerie ergibt sich für die vorherrschende Lactamform eine polarisierte Doppelbindung in der 5/6-Stellung des heterocyclischen Rings. Quantenchemische Rechnungen [12] sowie experimentelle Ergebnisse haben gezeigt, daß die 5-Position elektrophil, die 6-Position dagegen nucleophil angreifbar ist. Mechanistische Betrachtungen lassen erkennen, daß aufgrund der geringen Basizität von Difluorammonium und der nur schwach ausgebildeten elektrophilen Eigenschaften der 6-Position von Pyrimidinderivaten eine geringe Reaktivität zu erwarten ist. Tatsächlich wird auch für Uracil, Thymin und 5-Chlor-uracil keine Reaktion trotz variierender Reaktionsbedingungen beobachtet.

Die Umsetzung von Difluorammonium mit 6-Chlor-uracil in Acetonitril mit katalytischen Mengen Fluorsulfonsäure deutet dagegen nach spektroskopischen Untersuchungen auf eine Reaktion hin. Im Dünnschichtchromatogramm erscheint ein Fleck mit kleinerem R_f -Wert als der des Ausgangsprodukts. Das IR-Spektrum zeigt eine stärker geänderte Bandenlage mit möglichen N-F-Valenzschwingungen. Im UV-Spektrum kommt es zur Herausbildung eines zweiten Peaks und zur Verschiebung des Maximums. Das Massenspektrum der positiven Ionen enthält einen nicht extrem intensiven Molekülionenpeak bei m/e 163.

Die Protonierung in 5-Position sollte die positive Partialladung am Kohlenstoffatom 6 erhöhen und damit die Alkylierungsreaktion bei gleichzeitiger HCl-Eliminierung bewirken.



Mit der Reaktion von Barbitursäure und Difluoramin in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel sollte die Hydroxylgruppe in 6-Position durch Protonierung nucleophil substituiert werden. Im Massenspektrum sowohl der positiven als auch der negativen Ionen sind neben dem Molekülionenpeak der Ausgangsverbindung Peaks geringerer Intensität mit der Masse 163 vorhanden, die als Molekülionenpeak von 6-Difluoramino-uracil angesehen werden können.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Massenspektren der negativen und positiven Ionen wurden mit dem Elektronenanlagerungsmassenspektrographen des Forschungsinstituts M. v. Ardenne, Dresden, erhalten. JR-Spektren wurden mit dem UR 20, Carl Zeiss, Jena, UV-Spektren von methanolischen Lösungen mit dem Beckmann-Spektrometer DK 2a aufgenommen. Als Fraktionssammler wurde der LKB 7000 Ultro Rac verwendet.

1 Direktfluorierung von Cytosin

157 mg Cytosin wurden in einem Dreihalskolben in 50 ml Wasser unter Eiskühlung intensiv gerührt. Durch eine Kapillare wurde stickstoffverdünntes Fluor im Verhältnis 10:1 in die wässrige Lösung eingeleitet. Im Verlaufe der Reaktion wurde der Fluoranteil erhöht, so daß sich ein Verhältnis von 1:1 ergab. Die Reaktionsdauer betrug $\frac{1}{2}$ bis 1 Stunde. Anschließend wurde das Wasser im Rotationsverdampfer abdestilliert, wobei ein gelblicher kristalliner Feststoff zurückblieb.

Das Reaktionsprodukt wurde dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel HF 254 mit dem Laufmittel Tetrahydrofuran/96 %iger Alkohol im Verhältnis 5:1 getrennt. Säulenchromatographisch wurde unter gleichen Bedingungen das in Wasser gelöste Gemisch aufgetrennt und mit einem Fraktionssammler mit UV-Detektor fraktionsweise aufgenommen.

JR: 780, 850, 1020, 1100, 1200 vs, br., 1260

2 Direktfluorierung von 6-Amino-uracil

900 mg 6-Amino-uracil in 80 ml Wasser werden wie im Versuch 1 mit elementarem Fluor behandelt. Außer in Wasser wurden entsprechende Fluorierungen auch in wasserfreiem Fluorwasserstoff in Teflongefäßen durchgeführt.

MS: 181 (M^+ $\text{NF}_2\text{-F-uracil}$); 162, 161 (M^+ -1, -2 $6\text{NF}_2\text{-uracil}$); 144 (M^+ -1 $\text{NH}_2\text{-F-uracil}$); 120 (163-43, H₂CO); 85 (86 CONHCONH -1); 76 (77 CH = CNF₂ -1)

3 Darstellung von Difluoramin

In 300 ml Wasser wurden 20 g Harnstoff gelöst und unter Rühren und Eiskühlung 23 g Fluor innerhalb von 4 Stunden mittels einer Kapillare eingeleitet. Die wässrige Lösung des gebildeten N,N-Difluorharnstoffs kann über längere Zeit bei -20° C gelagert werden. Zur Erzeugung von 4 - 5 g Difluoramin wird aus 100 ml Stammlösung des Difluorharnstoffs mit konzentrierter Schwefelsäure HNF₂ freigesetzt und im Stickstoffstrom in einer Kühlfalle bei -78° C kondensiert.

4 Umsetzung von Difluoramin mit 6-Chlor-uracil

304 mg 6-Chlor-uracil wurden in 15 ml Trifluoressigsäure in einem Zweihalskolben gelöst. Der Kolben war mit Rührer und Intensivkühler versehen, der durch eine Kühlsole auf -30 bis -50° C gekühlt wurde. Nach Einkondensieren von ca. 4 g Difluoramin wurde das Reaktionsgefäß zunächst 2 Stunden auf 0° C gehalten und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Nach beendeter Reaktion wurde Trifluoressigsäure im Vakuum abdestilliert.

Weitere Umsetzungen substituierter Pyrimidine und von Barbitursäure wurden im Lösungsmittel Acetonitril in Gegenwart von Fluorsulfonsäure durchgeführt. Als Reaktionsvariante wurde Difluoramin auch gasförmig zur Alkylierungsreaktion eingesetzt. Dazu wurde ein evakuierter 2-l-Kolben verwendet, der im Wärmeschrank auf 60 - 80° C erwärmt wurde. Hierbei verläuft die Reaktion in homogener Phase über das im Lösungsmittel gelöste Difluoramin.

MS: 6-Chlor-uracil

163 (M^+ NF_2 -uracil), 135 (M^+ -28 CO); 92 (M^+ -71, CO, HNCO);
85 (CONHCONH -1)

Das Reaktionsprodukt aus der Umsetzung mit Barbitursäure zeigt im Massenspektrum ebenfalls die charakteristischen Peaks bei m/e 163, 135 und 92.

LITERATUR

- 1 H. Meinert und U. Groß, Z. Chem. 9 (1969) 455
- 2 H. Meinert und U. Groß, J. Fluorine Chem. 2 (1972/73) 381
- 3 H. Meinert, Habilitationsschrift, Humboldt-Universität Berlin, 1968
- 4 St. Rüdiger, Dissertation, Humboldt-Universität Berlin, 1971
- 5 D. Cech, H. Meinert, G. Etzold und P. Langen, J. prakt. Chem. 315 (1973) 149
- 6 J. Slivnik, A. Smalc und A. Zemljic, Vestnik Slovenskega kemijskega drustva 1-4 (1965) 17
- 7 R. Langer und H. Mewes, Diplomarbeit, Humboldt-Universität Berlin, 1973
- 8 U. Groß, Dissertation (Teil 2), Humboldt-Universität Berlin, 1971
- 9 W.H. Graham und J.P. Freemann, J. org. Chem. 34 (1969) 2589
- 10 A.W. Fokin, Ju.M. Kosyrew und W.I. Schewtchenko, Izvest. Akad. nauk SSSR, Ser. chim. 1831 (1982)
- 11 K. Baum, J. org. Chem. 32 (1967) 3648
- 12 J. Ladik und G. Biczó, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 62 (1969) 401