

5,5-Dibrombarbitursäure, ein neues Reagenz zur Bromierung von gesättigten und α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen

Günter Grundke, Wolfgang Keese und Manfred Rimpler*

Abteilung Medizinische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover,
Konstanty-Gutschow-Str. 8, D-3000 Hannover 61

Eingegangen am 14. Februar 1985

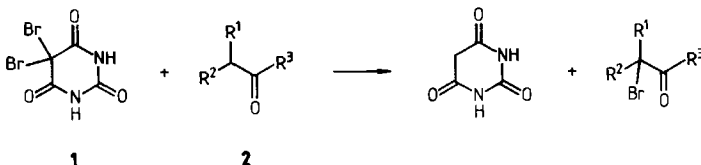
5,5-Dibromobarbituric Acid, a Convenient New Reagent for the Bromination of Saturated and α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds

5,5-Dibromobarbituric acid (**1**) was used for the bromination of saturated and α,β -unsaturated aldehydes and keto compounds.

Schon seit langem ist bekannt, daß Brom- und Dibrommalononitril gute Reagenzien für die Bromierung von aktiven Methylenverbindungen sind^{1,2)}. Um jedoch ein Bromatom in α -Position einer Monocarbonylverbindung einzuführen, bedarf es reaktiverer Reagenzien. Bloch³⁾ fand, daß der cyclische Malonester 5,5-Dibrom-2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan sehr gut für eine Bromierung von gesättigten und α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen geeignet ist.

Die strukturelle Ähnlichkeit des cyclischen Malonesters mit 5,5-Dibrombarbitursäure (**1**) ließ nun vermuten, daß auch **1** für die Synthese von bromierten Monocarbonylverbindungen verwendet werden könnte (Schema 1).

Schema 1



5,5-Dibrombarbitursäure (**1**) ist bei 0°C unbegrenzt haltbar und kann in einem Reaktionsschritt sehr leicht durch Bromierung von Barbitursäure in wäßrigem Medium hergestellt werden.

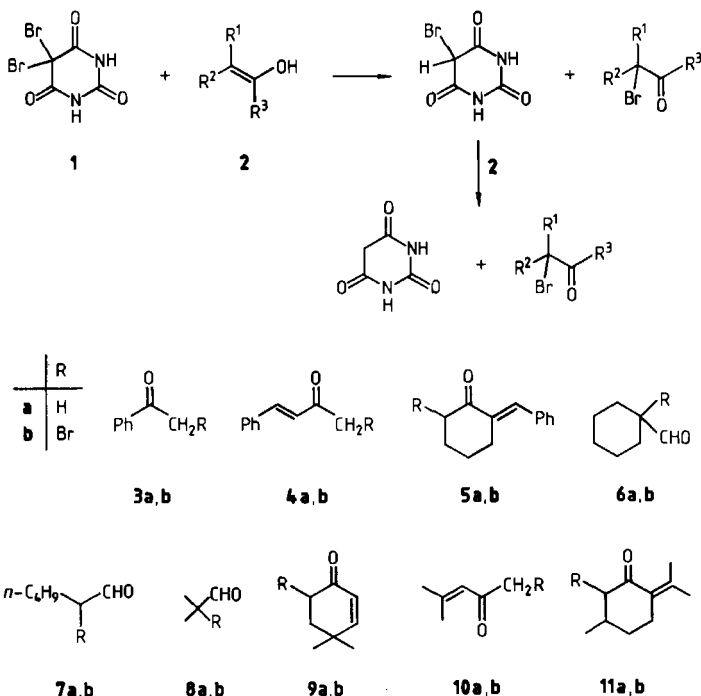
In der Tat konnte **1** für die Bromierung von verschiedenen Aldehyden und Ketonen eingesetzt werden. Sie stellt somit eine preiswerte Alternative zu Dibrommeldrumsäure dar (Tab. 1).

Die Vorteile von 5,5-Dibrombarbitursäure (**1**) liegen einerseits darin, daß die Reaktion in neutralem Medium durchgeführt werden kann, was bei empfindlichen Aldehyden und Ketonen von Nutzen ist, andererseits findet bei α,β -ungesättigten Aldehyden und Ketonen weder eine Allylsubstitution noch ein Angriff an der Doppelbindung statt. Nach Untersuchungen von Bloch³⁾ hängt die Bromierungsgeschwindigkeit stark von der Struktur der Aldehyde und Ketone ab. Schwer enolisierbare Carbonylverbindungen können durch HBr-

Zugabe in ihrer Reaktionsgeschwindigkeit beschleunigt werden. Dasselbe trifft auch für 1 zu (s. Arbeitsvorschrift 2). Die Reaktionszeiten liegen zwischen 3 und 48 h.

Die Bromierungsreaktion läuft wahrscheinlich nach Schema 2 ab.

Schema 2



Als Lösungsmittel für die Bromierungsreaktion hat sich Diethylether bewährt, in dem sich Dibrombarbitursäure löst. Die entstandene Barbitursäure fällt nach abgeschlossener Reaktion aus und kann größtenteils durch Abfiltrieren entfernt werden. Bei einigen Aldehyden und Ketonen ist die Reaktion nicht auf die Darstellung des Monobromproduktes beschränkt. Je nach Menge von 1 entsteht z.B. Monobromhexanal oder Dibromhexanal. Beträgt das Verhältnis von Dibrombarbitursäure zu Hexanal 0.5 Moläquiv.: 1 Moläquiv., so entsteht fast ausschließlich Monobromhexanal, ist das Verhältnis 1:1, so entsteht 2,2-Dibromhexanal.

Eventuell entstehende Produktgemische können durch Säulenchromatographie an Silicagel getrennt werden.

Experimenteller Teil

5,5-Dibrom-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidintrion = 5,5-Dibrombarbitursäure (1): Die Suspension von 20 g Barbitursäure in 50 ml Wasser wird mit 50 g Brom tropfenweise bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach 2 h Rühren wird auf 0°C abgekühlt, abgesaugt, mit wenig Eiswasser nachgewaschen und an der Luft getrocknet. Umkristallisiert wird aus Methanol/Toluol. Ausb. 41.4 g (92%), Schmp. 235–237°C (Zers.).

$C_4H_2Br_2N_2O_3$ (285.9) Ber. C 16.81 H 0.71 N 9.80 Gef. C 16.69 H 0.53 N 9.70

Tab. 1. Daten für die Bromierung von Carbonylverbindungen mit 5,5-Dibrombarbitursäure (1) bei Raumtemp. in Ether (AV = Arbeitsvorschrift)

Carbonyl- verbindung	Pro- dukt	AV	Zeit (h)	Ausb. (%)	Schmp./ Sdp. (°C)	Lit.- Schmp./ Sdp. (°C)	Lit.
Acetophenon (3a)	3b	1	10	80	50–51	49–50	2)
4-Phenyl-3-buten- 2-on (4a)	4b	1/2	10	77	46	46–47	4)
2-Benzylidencyclo- hexanon (5a)	5b	1	3	89	87–88	85–86	2)
Cyclohexancarbox- aldehyd (6a)	6b	1/2	10	85	89–90/ 18 Torr	90–91/ 20 Torr	5)
Hexanal (7a)	7b	1/2	10	75	40/ 5 Torr		
2-Methylpropanal (8a)	8b	1	10	70	42–43/ 120 Torr	41–42/ 105 Torr	6)
4,4-Dimethyl-2-cyclo- hexen-1-on (9a)	9b	1	2	76	47–48	47.5	7)
4-Methyl-3-penten- 2-on (10a)	10b ^{a)}	1	10	97	Öl (zer- setzlich)		8)
2-Isopropyliden- 5-methylcyclo- hexanon (11a)	11b ^{b)}	1/2	10	80	Öl (zer- setzlich)		9)

^{a)} **10b** = 1-Brom-4-methyl-3-penten-2-on. — ^{b)} **11b** = 2-Brom-6-isopropyliden-3-methylcyclohexanon.

Tab. 2. Spektroskopische Daten einiger α -bromierter Aldehyde und Ketone

*ω -Bromacetophenon (**3b**):* IR (KBr): 1690 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.46 (s, 2H), 7.45–7.66 (m, 3H, Aromaten-H), 7.96–8.02 (m, 2H, Aromaten-H).

*1-Brom-4-phenyl-3-buten-2-on (**4b**):* IR (Film): 1685 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.07 (s, 2H), 6.91 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.3–7.64 (m, 5H, Aromaten-H), 7.68 (d, J = 16 Hz, 1H).

*2-Benzyliden-6-bromcyclohexanon (**5b**):* IR (KBr): 1693 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.58–2.23 (m, 3H), 2.69–3.19 (m, 4H), 7.46 (s, 5H), 7.76 (t, J = 1.5 Hz, 1H).

*1-Bromcyclohexancarboxaldehyd (**6b**):* IR (Film): 1728 (C=O), 2855 (CHO) cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.39–2.17 (m, 10H), 9.33 (s, 1H).

*2-Bromhexanal (**7b**):* IR (Film): 1730 (C=O), 2720 (CHO) cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.30–1.57 (m, 4H), 1.84–2.13 (m, 2H), 4.18–4.27 (m, 1H), 9.43 (d, J = 3 Hz, 1H).

*2-Brom-2-methylpropanal (**8b**):* IR (Film): 1730 (C=O), 2700 (CHO) cm^{-1} . — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.81 (s, 6H), 9.4 (s, 1H).

*6-Brom-4,4-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (**9b**):* IR (Film): 1690 cm^{-1} (C=O). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.23 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 2.3–2.5 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 12 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 10 und 2 Hz, 1H).

Arbeitsvorschrift 1 zur Bromierung von Aldehyden und Ketonen: Beispiel 2-Bromhexanal (7b): Die Lösung von 1.43 g (5.0 mmol) Dibrombarbitursäure (**1**) in 40 ml Ether wird mit 1.0 g (10.0 mmol) Hexanal versetzt und über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Die ausgefallene Barbitursäure wird abfiltriert und das Filtrat mit NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Anschließend wird getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Nach Säulenchromatographie über Silicagel (desaktiviert mit 15% Wasser, Laufmittel Ether/Petrolether 1:5) beträgt die Ausb. 1.34 g (75%).

Bei Verwendung von 10.0 mmol **1** erhält man 2,2-Dibromhexanal (bei sonst gleicher Vorschrift). Ausb. 1.9 g (79%).

Arbeitsvorschrift 2: Für schlecht enolisierbare Aldehyde und Ketone: 0.64 g (5.0 mmol) Barbitursäure werden in 7 ml Methanol suspendiert und tropfenweise mit Brom bis zur vollständigen Lösung und bleibenden Gelbfärbung versetzt. Dann werden 10.0 mmol der Carbonylverbindung in 30 ml Ether zugegeben. Aus der klaren Lösung fällt ziemlich rasch Barbitursäure aus. Die Aufarbeitung erfolgt wie in Vorschrift 1 beschrieben.

¹⁾ T. Hata, Bull. Chem. Soc. Jpn. **37**, 547 (1964).

²⁾ M. Sekiya, K. Ito und K. Suzuki, Tetrahedron **31**, 231 (1975).

³⁾ R. Bloch, Synthesis **1978**, 140.

⁴⁾ D. V. C. Awang und S. Wolfe, Can. J. Chem. **47**, 706 (1969).

⁵⁾ J. Heilbronn, E. R. H. Jones, R. W. Richardson und F. Sondheimer, J. Chem. Soc. **1949**, 737.

⁶⁾ P. Duhamel, L. Duhamel und J. Y. Valnot, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 1465.

⁷⁾ F. G. Bordwell und K. Willman, J. Org. Chem. **28**, 2544 (1963).

⁸⁾ V. Calo, L. Lopez, G. Pesce und P. E. Todesco, Tetrahedron **29**, 1625 (1973).

⁹⁾ L. Blanco, P. Amice und J. M. Conia, Synthesis **1976**, 194.