

106. Über eine neue Synthese von Uracilderivaten

von **H. Meindl** und **H. Ackermann**

Zentrale Forschungslaboratorien der *CIBA-GEIGY AG*, Basel

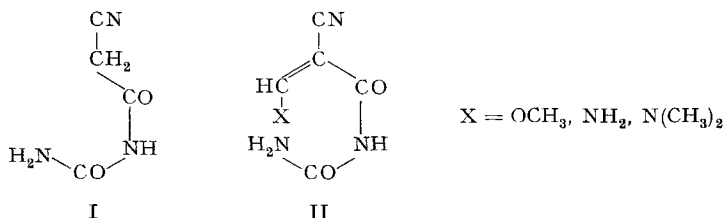
Herrn Prof. Dr. *E. Ziegler*, Universität Graz, zum 60. Geburtstag gewidmet

(13. 3. 72)

Summary. When N,N-dialkylamide dimethylsulfate adducts are reacted with cyanoacetyl urea or carbethoxy acetyl urea, the corresponding dialkylamino alkylidene derivatives are formed which cyclize to substituted uracils in the presence of a strong base. When the adducts of cyclic amides are used, the lactam ring is opened simultaneously on cyclisation.

Bei unseren Bemühungen um eine wirtschaftliche Synthese von Uracil-5-carbonsäure stiessen wir auf den billig zugänglichen Cyanacetylharnstoff (I) als Ausgangsmaterial. Es sollte möglich sein, aus I durch Kondensation mit einem Derivat der Ameisensäure leicht zu 5-Cyanuracil und Uracil-5-carbonsäure zu gelangen.

Unsere ersten Versuche, mit *ortho*-Ameisensäureester oder Formamid in I die Gruppe =CH-X einzuführen, wobei X ein nucleophiler Rest sein soll, führten nicht zum Ziel.

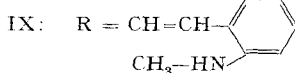
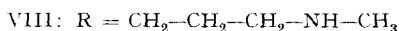
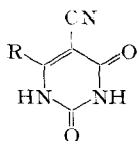


Mit dem *Vielsmeier-Haack*-Komplex aus Dimethylformamid und Phosphoroxychlorid, analog dem für Malonester beschriebenen Verfahren [1], erhielten wir zwar den Dimethylaminomethylen-cyanacetylharnstoff (II, X=N(CH₃)₂), jedoch nur in sehr geringer Ausbeute. Möglicherweise stört bei Verwendung dieser sehr reaktionsfähigen Komplexverbindung die Ureidogruppe.

In Arbeiten von *H. Brederick et al.* [2] [3] wird über Addukte aus N,N-Dialkylcarbonamiden und Dialkylsulfat, z. B. aus DMF und Dimethylsulfat berichtet. Tatsächlich gelang mit diesem, gegenüber dem *Vielsmeier-Haack*-Komplex bedeutend reaktionsträgeren Reagens, in Gegenwart von Basen, die Umsetzung mit Cyanacetylharnstoff zu dem Zwischenprodukt IVa mit sehr guter Ausbeute. Dieses Zwischenprodukt cyclisiert unter Einwirkung von Alkalilauge oder Alkalialkoholat zum 5-Cyanuracil. Die Umsetzung der Dimethylsulfataddukte einiger anderer Carbonamide verlief analog und wir erhielten, über die entsprechenden Zwischenprodukte IV, die 5-Cyanuracile V mit dem Substituenten R in 6-Stellung [4]:

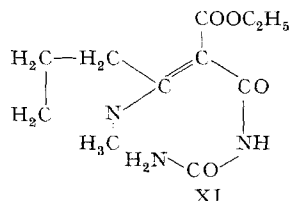
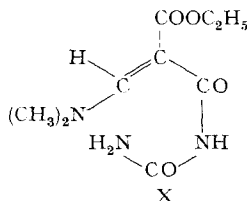
Der IR.-spektroskopische Nachweis der Cyangruppe in den Reaktionsprodukten VIII (4,53 μ) und IX (4,49 μ) zeigt, dass die Reaktion gemäss dem Weg a) verlaufen ist.

Von IX stellten wir mit Acetanhydrid/Pyridin das Acetylderivat her.

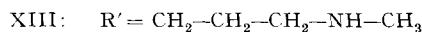
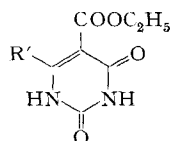


Da bei allen in 6-Stellung substituierten 5-Cyanuracilen die Verseifung der Nitrilgruppe ausserordentlich erschwert ist, versuchten wir, Uracil-5-carbonsäuren aus Malonsäureesterureid aufzubauen. Dabei zeigte der Äthoxycarbonylrest eine im Vergleich zur Cyangruppe erhöhte Bereitschaft, am Ringschluss teilzunehmen. Während wir für die Umsetzung von Cyanacetylharnstoff mit IIIe–f ausser Aminen auch Alkalialkoholate einsetzen konnten, mussten wir uns beim Malonsäureäthylesterureid auf die Verwendung von Aminen beschränken, da Alkalialkoholate sofort Ringschluss zu Barbitursäure bewirkten.

Von den Dimethylsulfataddukten von Dimethylformamid, Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon reagierte dasjenige des Dimethylacetamids nicht mit dem Malonsäureäthylesterureid: wir isolierten nur Barbitursäure. Die beiden anderen Addukte führten zu den Verbindungen X und XI:



Beide Zwischenprodukte verhielten sich beim Ringschluss mit Natriummethylat gleich wie die entsprechenden Cyanacetylharnstoffderivate: unter Öffnung der C–N-Bindung des Dimethylaminomethylenrestes bzw. des Pyrrolidinringes und Ausbildung einer neuen C–N-Bindung entstanden die Uracilderivate XII und XIII:



Experimenteller Teil

Umsetzung des Cyanacetylharnstoffs bzw. des Malonsäureäthylesterureids mit den Dimethylsulfataddukten der Carbonamide.

α -N-Methylpyrrolidinyliden-cyanacetylharnstoff (VI). In eine Lösung des Adduktes III b, entsprechend einem Überschuss von 20%, in 50 ml DMF trägt man 12,7 g Cyanacetylharnstoff ein und erwärmt das Gemisch auf ca. 50° bis eine klare Lösung entsteht. Nun kühlt man auf 5° ab und tropft bei 5–15° innerhalb 10–15 Min. 12,1 g Triäthylamin zu. Die Reaktion ist exotherm. Während man bei 20–25° noch 4 Std.iterrührt, fällt das Endprodukt aus. Man saugt es ab, wäscht es mit 100 ml Äthanol, kristallisiert aus Wasser und trocknet bei 80° im Vakuum. Smp. 197°. Ausbeute: 64% d. Th.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$ (208,2) Ber. C 51,9 H 5,8 N 26,9% Gef. C 51,8 H 5,7 N 27,1%

Pro- dukt	Ausgangsverbindungen		Lösungsmittel	umkri- stallisiert aus	Brutto- formel und Smp. (°C)	Elementar- analyse		Aus- beute
	Addukt aus Dimethyl- sulfat und:	Harn- stoff- derivat				Ber. (%)	Gef. (%)	
VII	N-Methyl- Carbostyryl	A	50 ml DMF	DMF	$C_{14}H_{12}N_4O_2$ 218 (Zers.)	C 62,7 H 4,5 N 20,9	62,3 4,6 20,8	68%
IVa ⁴⁾	DMF	A	50 ml DMF	Äthanol	$C_9H_{10}N_4O_2$ 196	C 46,2 H 5,5 N 30,8	46,2 5,6 31,1	82%
IVb	N,N-Dime- thylacetamid	A	100 ml Methanol (Suspension)	Äthanol	$C_8H_{12}N_4O_2$ 171	C 48,9 H 6,1 N 28,7	49,1 6,3 28,6	75%
X	DMF	B	50 ml DMF	Äthanol	$C_9H_{15}N_3O_4$ 162	C 47,2 H 6,6 N 18,3	47,3 6,7 18,2	50% 76%*
XI	N-Methyl- pyrrolidon	B	50 ml N-Methyl- pyrrolidon	Äthanol	$C_{11}H_{17}N_3O_4$ 156–158 (Zers.)	C 51,8 H 6,7 N 16,5	51,8 6,7 16,4	26% 46%*

A: Cyanacetylharnstoff; B: Malonsäureäthylesterureid; *: Mit 100% Überschuss an Addukt

Ringschluss.

6-(3'-Methylaminopropyl)-5-cyanuracil (VIII). – 20,8 g des Cyanacetylharnstoffderivats VI werden in eine Lösung von 10,8 g Natriummethylat in 150 ml Äthanol eingestreut. Man erwärmt das Gemisch auf 70–75° und lässt es bei dieser Temperatur 1 Std. reagieren. Anschließend engt man zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 120 ml Wasser auf. Mit 30-proz. Salzsäure stellt man den pH-Wert auf 6,0. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit 50 ml Wasser gewaschen, im Vakuum bei 75° getrocknet und aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 86% d. Th., Smp. ab 256° (Zers.).

$C_9H_{12}N_4O_2$ (208,2) Ber. C 51,9 H 5,8 N 26,9% Gef. C 51,8 H 5,8 N 27,1%

6-[β-(o-Methylaminophenyl)-vinyl]-5-cyanuracil (IX). 26,8 g des Cyanacetylharnstoffderivats VII werden in eine Lösung von 10,8 g Natriummethylat in 170 ml Methanol eingestreut. Man erwärmt das Gemisch auf 60–65°, wobei zunächst alles in Lösung geht. Nach ca. 10 Min. beginnt das Natriumsalz auszufallen. Man lässt 3 Std. bei Rückflusstemperatur ausreagieren, kühlt das Gemisch auf 20° und saugt den Niederschlag ab. Dieser wird unter gutem Rühren in 300 ml Wasser eingetragen und der pH-Wert bei 70–80° durch Zusatz von 30-proz. Salzsäure auf 3 gestellt. Man saugt den gelben Niederschlag ab und wäscht ihn mit 100 ml Wasser, dem man 1 ml 30-proz. Salzsäure zugesetzt hat. Zur Reinigung kristallisiert man aus einem Gemisch Eisessig/Äthanol 1:1 um und trocknet bei 100° im Vakuum. Ausbeute: 50% d. Th., Zers. ab ca. 340°.

$C_{14}H_{12}N_4O_2$ (268,3) Ber. C 62,7 H 4,5 N 20,9% Gef. C 62,3 H 4,6 N 20,8%

5-Cyanuracil (Va). Zu einer Suspension von 18,2 g Dimethylaminomethylen-cyanacetylharnstoff in 50 ml Wasser lässt man bei 20–30° eine Lösung von 10 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser fließen. Beim Erwärmen setzt ab etwa 40° die Abspaltung von Dimethylamin ein. Man lässt 1 Std. bei ca. 70° ausreagieren und versetzt dann die entstandene Lösung mit 30-proz. Salzsäure, bis pH 4 erreicht wird. Man kühlt das Gemisch auf 5–10° und saugt das ausgefallene 5-Cyanuracil ab, wäscht mit 100 ml Wasser und trocknet im Vakuum bei 80°. Ausbeute: 93% d. Th. Für die Elementaranalyse wurde das Produkt aus Wasser umkristallisiert. Smp. 295° (Zers.) (Lit.: 295°).

$C_6H_3N_3O_2$ (137,1) Ber. C 43,8 H 2,2 N 30,6% Gef. C 43,7 H 2,2 N 30,7%

6-Methyl-5-cyanuracil (Vb). – 19,6 g des Cyanacetylarnstoffderivats IVb werden nach der für 5-Cyanuracil angegebenen Vorschrift umgesetzt. Ausbeute: 92% d. Th., Smp. ab 280° (Zers.).

$C_6H_5N_3O_2$ (151,1) Ber. C 47,7 H 3,3 N 27,8% Gef. C 47,6 H 3,3 N 27,6%

Uracil-5-carbonsäureäthylester (XIII). – 22,9 g des Malonsäureäthylesterureidderivats X werden, wie in der Vorschrift für IX angegeben, cyclisiert. Das aus dem alkoholischen Gemisch ausgefallene Natriumsalz wird abgesaugt und in 400 ml Wasser eingetragen. Unter intensivem Rühren erhält man eine Suspension, die man bei 65–70° innerhalb 2–3 Min. mit 30 ml 35-proz. Salzsäure versetzt. Aus der stark sauren Lösung fällt sofort der Uracil-5-carbonsäureäthylester aus. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit 50 ml Wasser und trocknet bei 80° im Vakuum. Zur Reinigung kristallisiert man aus Äthanol um. Ausbeute: 45% d. Th., Smp. 234° (Lit. 236°).

$C_7H_8N_2O_4$ (184,2) Ber. C 45,7 H 4,4 N 15,2% Gef. C 45,5 H 4,4 N 15,1%

6-(3'-Methylaminopropyl)-uracil-5-carbonsäureäthylester (XIV). 25,5 g des Malonsäureäthylesterureidderivats X werden gemäss obiger Vorschrift zur Herstellung des 5-Cyanuracilderivats VIII mit Natriummethylat umgesetzt. Man isoliert die freie Verbindung, indem man mit HCl den pH-Wert der wässrigen Lösung des Natriumsalzes auf 10,4–10,5 stellt, das ausgefallene Produkt absaugt und mit 30 ml Äthanol wäscht. Zur Reinigung kristallisiert man aus Äthanol um. Getrocknet wird bei 75° im Vakuum. Ausbeute: 60% d. Th. Smp. 202°.

$C_{11}H_{17}N_3O_4$ (255,3) Ber. C 51,8 H 6,7 N 16,5% Gef. C 51,7 H 6,7 N 16,3%

Herstellung der Uracilderivate ohne Isolierung der Zwischenprodukte IV

6-Phenyl-5-cyanuracil (Vd). 12,7 g Cyanacetylarnstoff werden bei 50° in eine Lösung von 30,4 g des Addukts IIIId in 50 ml DMF eingestreut und teilweise aufgelöst. Dann kühlt man auf 15° und gibt unter Aussenkühlung bei 15–25° eine Lösung von 5,4 g Natriummethylat in 25 ml Methanol zu. Man lässt bei dieser Temperatur noch 1 Std. ausreagieren, gibt zu der nunmehr vorliegenden gelben Suspension nochmals eine Lösung von 5,4 g Natriummethylat in 25 ml Methanol, erwärmt dann das Gemisch auf ca. 70° und hält es 5 Std. auf dieser Temperatur. Anschliessend kühlt man auf ca. 20° und verdünnt die Lösung mit 100 ml Wasser. Das ausgefallene Natriumsalz wird abgesaugt, in 250 ml Wasser bei ca. 85° gelöst und die Lösung mit Salzsäure auf pH 2 gestellt. Man kühlt auf 20°, saugt das ausgefallene Produkt ab und kristallisiert es aus Wasser um. Smp. über 250°. Ausbeute: 32% d. Th.

$C_{11}H_7N_3O_2$ (213,2) Ber. C 62,0 H 3,3 N 19,7% Gef. C 61,7 H 3,4 N 19,7%

β -5-Cyanuracilyl-(6)-propionsäuredimethylamid (Vc). 12,7 g Cyanacetylarnstoff werden in eine Lösung von 33 g des Adduktes IIIc in 200 ml Äthanol eingetragen. Der Cyanacetylarnstoff löst sich dabei nur teilweise. Nach der Zugabe von 5,4 g Natriummethylat in 25 ml Äthanol bei 15–25° rührt man das Gemisch zuerst 3 Std. bei dieser Temperatur, ehe man weitere 5,4 g Natriummethylat in 25 ml Äthanol zugibt und das Gemisch nunmehr auf ca. 70–75° erwärmt und bei dieser Temperatur 3 Std. rührt. Das ausgefallene Natriumsalz wird nach dem Abkühlen auf 20° abgesaugt, in 200 ml Wasser gelöst und die alkalische Lösung mit 30-proz. Salzsäure auf pH 3 gestellt. Man saugt den kristallinen Niederschlag ab, wäscht mit 25 ml Äthanol und trocknet bei 80° im Vakuum. Zur Reinigung wird aus Wasser umkristallisiert. Smp. 281° (Zers.). Ausbeute: 21% d. Th.

$C_{10}H_{12}N_4O_3$ (236,2) Ber. C 50,8 H 5,1 N 23,7% Gef. C 50,6 H 5,2 N 23,8%

Die Mikroanalysen verdanken wir unserer Abteilung für Elementaranalyse (Leitung Herr Dr. H. Wagner).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] DBP 1147573.
- [2] H. Bredereck, F. Effenberger & G. Simchen, Chem. Ber. 96, 1350–1355 (1963).
- [3] H. Bredereck, F. Effenberger & H. P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3076–3080 (1964).
- [4] Brit. Pat. 1123762.