

N-Aminoderivate des Uracils, 2. Mitt.:¹

N-3-Aminouracil

Von

W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 20. Mai 1966)

Die Aminierung von Uracil mit $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ gibt neben dem bereits beschriebenen N-1-Aminouracil und dem N-1, N-3-Diaminouracil auch das N-3-Aminouracil (4). 4 wird außerdem strukturbeweisend durch Cyclisierung der N-1-geschützten N-2-Carbomethoxyaminoacrylhydrazide (2, 2a, 5) und darauffolgende Entfernung der Schutzgruppen erhalten. Die Methylierung des 3-Aminouracils mit CH_3N_2 führt zum N-1-Methyl-N-3-aminouracil (7), welches mit HNO_2 das 1-Methyluracil ergibt.

Bei der Reaktion von Uracil mit $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ in alkalischer Lösung entstehen, wie bereits beschrieben¹, das N-1-Aminouracil und das N-1, N-3-Diaminouracil. Beide Verbindungen lassen sich aus der angesäuerten Reaktionslösung als Benzalderivate isolieren. Die neuerdings vorgenommene Aufarbeitung der Mutterlaugen ergab als weiteres, leicht wasserlösliches Aminierungsprodukt, welches unter den angewandten Bedingungen kein Benzalderivat gibt, das N-3-Aminouracil (4, Vers. 1).

Für eine ergiebigere und strukturbeweisende Synthese von 3-Aminouracil wird die β -Carbomethoxyaminoacrylsäure (1), welche sich auch zur Synthese anderer N-3-subst. Uracile eignete², als Ausgangsmaterial gewählt.

Durch Umsetzung von Carbobenzoxyhydrazid mit dem nur in Lösung erhaltenen Säurechlorid von 1 erhält man die beiden stereoisomeren Bishydrazide, 2 vom Schmp. 166° und 2a vom Schmp. 220°, wobei das tieferschmelzende, vermutliche *cis*-Derivat³ (2) das Hauptprodukt vor-

¹ W. Klötzer und M. Herberz, Mh. Chem. **96**, 1731 (1965).

² W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 1729 (1964).

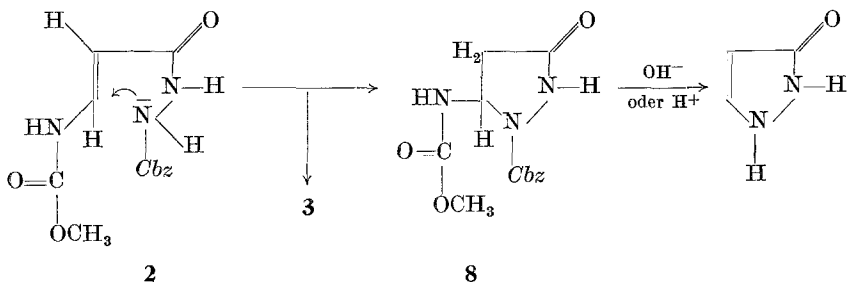
³ In Analogie zu den stereoisomeren Carbomethoxyaminoacrylamiden, W. Klötzer, Mh. Chem. **96**, 169 (1965).

stellt (Vers. 2). Zu der mit Na-Äthylat erfolgenden Cyclisierung der Bishydrazide **2** und **2a** kann das Isomerengemisch eingesetzt werden, wobei das gesuchte in Na_2CO_3 -Lösung lösliche N-3-Carbobenzoxyaminouracil (**3**) und als Nebenprodukt das NaHCO_3 -lösliche Pyrazolidinonderivat **8** entsteht (Vers. 3).

Das rein isolierte höherschmelzende Bishydrazid **2a**, welchem vermutlich die *trans*-Struktur zukommt, liefert bei der Cyclisierung das N-3-Carbobenzoxyaminouracil (**3**) in etwas schlechterer Ausbeute als das Isomerengemisch (Vers. 4).

3 kann sowohl mit HBr /Eisessig als auch durch katalytische Hydrierung in neutraler alkoholischer Lösung in das N-3-Aminouracil (**4**) übergeführt werden (Vers. 5 und 6). Wie beim 1-Aminouracil¹ erhält man auch bei der Behandlung von **4** mit HONO unter Entaminierung Uracil. Die *Tollens*-reaktion von **4** ist im Gegensatz zu der des 1-Isomeren¹ sehr undeutlich (Vers. 5) und auch das instabile Benzalderivat **6** bildet sich im Gegensatz zum 1-Isomeren nur in mäßiger Ausbeute unter genau einzuhaltenden Bedingungen (Vers. 7).

Das Benzalderivat (**6**) des 3-Aminouracils kann auch durch Cyclisierung des aus Benzalhydrazin und β -Carbomethoxyaminoacryloylchlorid entstehenden Hydrazids (**5**) erhalten werden (Vers. 8 und 9), wodurch die 6-Ringstruktur für **6** und **4** festgelegt wird. Das 3-Benzalaminouracil (**6**) kann durch H_2O -Dampf in schwach angesäuerter, wäßriger Lösung in Benzaldehyd und **4** zerlegt werden (Vers. 10).

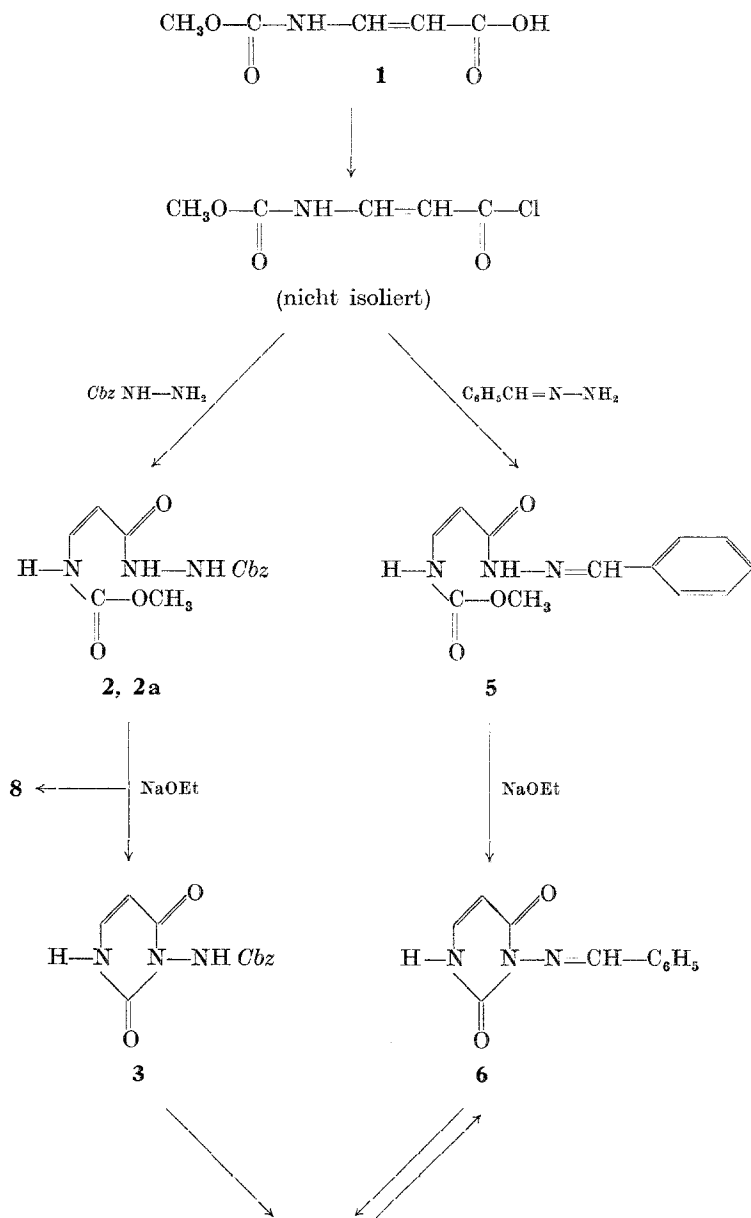


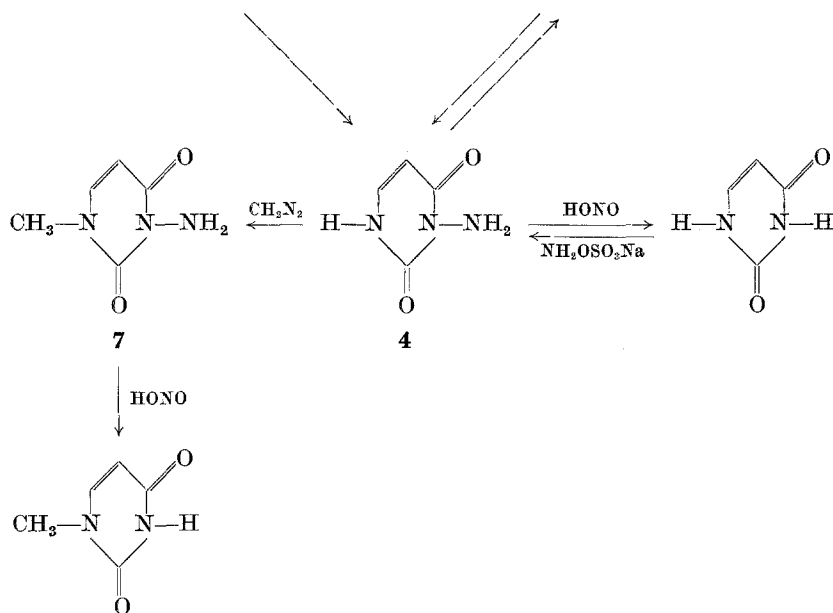
Bei der Umsetzung von **4** mit Diazomethan entsteht das N-1-Methyl-N-3-aminouracil (**7**, Vers. 11), welches mit HNO_2 N-1-Methyluracil⁴ ergibt (Vers. 12). Eine zu Identifizierungszwecken durchgeführte, modifizierte Nacharbeitung der Arbeitsvorschrift für N-1-Methyluracil⁴ ergab das Zwischenprodukt 5,6-Dihydro-1-methyluracil in stark verbesserter Ausbeute (Vers. 13). Die Nacharbeitung der beschriebenen thermischen HBr -Abspaltung aus 5-Brom-5,6-dihydro-1-methyluracil⁴ führte jedoch stets zu bromhaltigen Produkten, die z. T. höhere Schmp. zeigten als das

⁴ D. J. Brown, E. Hoerger und S. F. Mason, J. chem. Soc. **1955**, 216.

hier erhaltene N-1-Methyluracil (Schmp. 232—233°). Die Dehydrobromierung mit Collidin ergab reines N-1-Methyluracil, welches mit dem hier erhaltenen identisch war (Vers. 14).

Formelübersicht





Das in Vers. 3 als Nebenprodukt erhaltene, oben erwähnte Pyrazolidinderivat 8 dürfte durch eine parallel zur 6-Ringbildung zu 3 verlaufende Cycloaddition des Hydrazidstickstoffes an die Acryldoppelbindung in 2 entstanden sein.

Folgende Ergebnisse sprechen für die angenommene Struktur von 8: Die Verbindung gibt eine rotbraune FeCl_3 -Reaktion, welche für 3-Pyrazolone typisch ist. Die alkalische Hydrolyse gibt neben NH_3 und CO_2 das nicht leicht zu isolierende 3-Pyrazolon, welches über sein 4-Nitroso-derivat besser identifiziert wird (Vers. 15). Auch die Behandlung von 8 mit HBr /Eisessig liefert neben Benzylbromid 3-Pyrazolon (Vers. 16).

Die Analysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak im mikroanalytischen Labor der Universität Wien ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann La-Roche A.G., Basel und Wien, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 23 g Uracil in 300 ml 2*n*-NaOH werden, wie angegeben¹, mit 30 g $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ behandelt. Nach der Abtrennung von Uracil und dem Gemisch der Benzalderivate wird das Filtrat 2mal ausgeäthert, die saure, wäßrige Lösung bei 60° im Vak. zur Trockene verdampft, der Rückstand über festem KOH im Vak. 24 Stdn. getrocknet und dann 1mal mit 100 ml und 1mal mit 50 ml absol. MeOH heiß extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden auf 50 ml eingengt und langsam mit 200 ml Äther versetzt, wonach über Nacht Kri-

stallisation eintritt. Die isolierten Kristalle werden in 20 ml H_2O gelöst, filtriert und mit konz. NH_3 auf pH 7,5 eingestellt. Dabei kristallisieren 2,5 g rohes N-3-Aminouracil (4), Schmp. 190—200°.

Die Mutterlauge wird im Vak. zur Trockene verdampft und der Rückstand mit 80 ml 96proz. Alkohol extrahiert. Nach Filtration und Kühlen erhält man noch 1,0 g rohes 4. Die vereinigten Rohprodukte werden aus 150 ml 96proz. Alkohol umgelöst, wobei man 2,0 g 3-Aminouracil (4), Schmp. 207—209° erhält (Analyse s. Vers. 5). Die Mischprobe mit dem im Vers. 5 erhaltenen (4) ergibt Identität.

Versuch 2: 13,2 g β -Carbomethoxyaminoacrylsäure⁵ werden in 240 ml Benzol suspendiert, mit 7,2 ml SOCl_2 versetzt, 75 Min. zum Sieden erhitzt und nach Filtration auf das halbe Volumen (im Vak.) eingengt. Diese Lösung läßt man unter Rühren langsam in eine Lösung von 29,7 g Carbobenzyhydrazid in 350 ml Benzol bei 10—15° eintropfen. Nach weiterem 2stdg. Rühren läßt man 24 Stdn. bei 20° stehen, filtriert vom ausgeschiedenen Niederschlag, wäscht mit Äther, digeriert und filtriert den Filtrerrückstand mit 150 ml H_2O nochmals. Aus dem wäbr. Filtrat lassen sich durch Alkalisieren und Ausäthern 11,0 g Carbobenzyhydrazid regenerieren.

Der wasserunlösliche Filtrerrückstand wird aus 60proz. Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 18 g des Stereomengemisches aus 2 und 2 a, welches nach Vortrocknen und mehrstdg. Trocknen bei 110° zur Cyclisierung (Vers. 3) eingesetzt werden kann.

Das höherschmelzende N-(β -Carbomethoxyamino-acryl)-N'-Carbobenzyhydrazid (2 a) erhält man durch Digerieren einer gut getrockneten Probe des Isomerengemisches mit heißem absol. Alkohol, wobei (2 a) teilweise ungelöst bleibt. Nach nochmaligem Umlösen aus viel Alkohol schmilzt es bei 218 bis 220°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. N 14,33, OCH_3 10,58. Gef. N 14,14, OCH_3 11,07.

Das in großem Überschuß vorhandene tieferschmelzende Isomere (2) erhält man durch 3maliges Umlösen des Isomerengemisches aus 80proz. Alkohol rein; Schmp. 165—166°, nach Trocknen bei 110° (Kristallwasser!).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$. Ber. C 53,24, H 5,16, N 14,33, OCH_3 10,58.
Gef. C 53,31, H 5,09, N 14,45, OCH_3 10,67.

Versuch 3: 12,7 g des, wie angegeben, getrockneten Gemisches von 2 und 2 a werden zu einer Lösung von 1,1 g Na in 80 ml absol. Alkohol gegeben und 2½ Stdn. zum Rückfluß erhitzt (H_2O -Anschluß); dann wird der Alkohol im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 250 ml H_2O aufgenommen, mit Tierkohle geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wird mit CO_2 auf pH 8 eingestellt, wobei 6,6 g N-3-Carbobenzyaminouracil (3), Schmp. 232°, kristallisieren (62% d. Th.). Zur Analyse wird aus verd. Alkohol umgelöst (Schmp. 232—235°)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Ber. C 55,17, H 4,24, N 16,09.
Gef. C 55,20, H 4,23, N 15,93.

Das oben erhaltene bicarbonat-alkalische Filtrat gibt beim Ansäuern mit CH_3COOH 2,2 g rohes 1-Carbobenzy-5-carbomethoxy-aminopyrazolidinon-

⁵ J. I. Rinckes, Rec. trav. chim. Pays-bas 45, 822 (1926).

(3) (8), Schmp. 160—168°). Zur Analyse wird aus verd. Alkohol umgelöst; Schmp. 165—168°.

$C_{13}H_{15}N_3O_5$. Ber. C 53,24, H 5,16, N 14,33, OCH_3 10,58.
Gef. C 53,92, H 5,40, N 14,10, OCH_3 11,27.

8 gibt rotbraune $FeCl_3$ -Reaktion, die *Tollens*-reaktion ist negativ.

Versuch 4: 1,0 g 2 a werden mit 80 mg Na in 10 ml absol. Alkohol 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Der wie im Vers. 3 aufgearbeitete Ansatz ergab 0,34 g N-3-Carbobenzoxyaminouracil (3, Schmp. 225°). Aus verd. Alkohol 0,3 g, Schmp. 232—235°.

Nach Mischprobe ist die Verbindung identisch mit 3 aus Vers. 3.

Versuch 5: 9,2 g 3 werden mit 40 ml Eisessig im Wasserbad erhitzt und mit 45 ml 30proz. HBr/Eisessig versetzt. Unter CO_2 -Entwicklung tritt vorübergehend Lösung ein. Nach 2 Stdn. wird abgekühlt und filtriert. Der mit Äther gewaschene Filtrerrückstand (7 g HBr-Salz, Zers. bei 230—235°) wird in 20 ml H_2O gelöst, die Lösung mit konz. NH_4OH auf pH 7,5 eingestellt und im Vak. zur Trockene verdampft. Der gut getrocknete Eindampfrestand wird aus 80 ml 80proz. Alkohol umgelöst. Man erhält so 3,3 g (74% d. Th.) 3-Aminouracil (4).

Zur Analyse wird aus 96proz. Alkohol umgelöst (Schmp. 209°).

$C_4H_5N_3O_2$. Ber. C 37,80, H 3,97, N 33,06.
Gef. C 38,05, H 3,81, N 33,06.

Das leicht in H_2O lösliche 4 gibt erst in der Hitze schwache *Tollens*-reaktion. Beim Behandeln von 50 mg 4 in 5 ml 10proz. HBr mit einer konz. Lösung von 50 mg $NaNO_2$ erhält man 20 mg Uracil (Mischprobe, IR-Spektrum).

Versuch 6: 0,5 g 3 werden in 55 ml 60proz. Alkohol gelöst und an 0,05 g 10proz. Pd/Kohle $3\frac{1}{2}$ Stdn. hydriert, wobei wegen der CO_2 -Entwicklung keine Volumsabnahme eintritt. Nach der Filtration vom Katalysator wird das Lösungsmittel abgedampft. Als Rückstand bleiben 200 mg 3-Aminouracil (3) vom Schmp. 202—207°; (83% d. Th.). Mischprobe mit 4 aus Vers. 5 beweist Identität.

Versuch 7: 300 mg des in Vers. 5 erhaltenen Hydrobromids (Zers. 230 bis 235°) werden bei 0° mit 5 ml H_2O , 3 ml Äther und 0,5 g Benzaldehyd versetzt. Nach kurzem Schütteln bei 0° können 170 mg N-3-Benzalaminouracil (6, Schmp. 188—189°) filtriert werden. Die Verbindung ist identisch mit der im Vers. 9 erhaltenen.

Versuch 8: 4,2 g β -Carbomethoxyaminoacrylsäure⁵ in 100 ml Benzol werden mit 2,3 ml $SOCl_2$ versetzt und für 70 Min. zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird sodann auf ca. 50% des Volumens eingengt und unter Rühren in eine Lösung von 6,0 g Benzalhydrazon in 100 ml Benzol bei 10° eingetropft. Nach 24 Stdn. stehen bei 20° wird filtriert und der Filtrerrückstand mit 0,5 n-HCl gut gewaschen. Man erhält so 4,7 g rohes Benzalderivat des β -Carbomethoxyaminoacrylhydrazids (5), welches mit 50 ml Essigester ausgekocht wird (Unlös. Rückstand 0,7 g). Das Filtrat wird auf 20—30 ml eingengt, wobei 2,2 g 5, Schmp. 185°, kristallisieren. Zur Analyse wird aus 50proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 188—190°.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$. Ber. N 17,00, OCH_3 12,56. Gef. N 17,03, OCH_3 12,62.

Versuch 9: 1,5 g **5** werden mit einer Lösung von 0,15 g Na in 15 ml absol. Alkohol 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird in H₂O gelöst und mit Tierkohle filtriert. Das Filtrat gibt beim Versetzen mit CH₃COOH 1,0 g rohes 3-Benzalaminouracil (**6**). Durch Umlösen aus Essigester, dann aus Alkohol erhält man 0,5 g **6**, Schmp. 187—189°.

C₁₁H₉N₃O₂. Ber. C 61,39, H 4,22, N 19,53.

Gef. C 61,21, H 4,01, N 19,50.

Die Mischprobe mit **5** aus Vers. 8 gibt Depression auf 160°.

Versuch 10: Beim Einleiten von H₂O-Dampf in eine Suspension von 0,6 g **6** in 5 ml H₂O und 2 Tropfen 2*n*-HCl entweicht Benzaldehyd. Die resultierende Lösung gibt nach Eindampfen im Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol 0,21 g 3-Aminouracil (**4**) vom Schmp. 209° (identisch mit **4** aus Vers. 5).

Versuch 11: 1,0 g 3-Aminouracil (**4**) werden in 30 ml CH₃OH suspendiert und mit überschüss. äther. CH₂N₂-Lösung versetzt. Nach 1 Stde. (Lösung) wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand 2mal aus Essigester umgelöst. Das so erhaltene N-1-Methyl-N-3-aminouracil (0,5 g **7**) schmilzt bei 164—165°.

C₅H₇N₃O₂. Ber. C 42,55, H 5,00, N 29,78.

Gef. C 42,58, H 5,10, N 29,86.

Die Verbindung enthält keine Methoxygruppe (*Zeiselbestimmung*).

Versuch 12: 300 mg 1-Methyl-3-aminouracil (**7**) werden zu einer eiskalten Lösung von 0,25 g NaNO₂ in 10 ml 10proz. HCl gegeben, wobei starke Gasentwicklung eintritt. Aus dem gekühlten Ansatz scheiden sich 120 mg 1-Methyluracil⁴, Schmp. 233—235°, ab. Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst (Schmp. unverändert).

C₅H₆N₂O₂. Ber. C 47,62, H 4,80, N 22,22.

Gef. C 47,81, H 4,94, N 22,29.

Versuch 13: 15,3 g β-Methylaminopropionsäuremethylester-hydrochlorid werden in 30 ml H₂O gelöst, mit 6,5 g NaOCN in 50 ml H₂O versetzt und kurz auf 60° erwärmt. Nach Stehen über Nacht bei 20° wird im Vak. eingedampft und der gut getrocknete Rückstand mit Essigester extrahiert. Der Essigester hinterläßt 16,0 g (100% d. Th.) rohen N-Carbamoyl-β-methylaminopropionsäuremethylester.

6,0 g des rohen Carbamoylderivates (bei 80° im Vak. getrocknet) werden mit einer Lösung von 0,85 g Na in 25 ml absol. Alkohol vereinigt. Nach Abklingen der leicht exothermen Reaktion läßt man 10 Stdn. bei 20° ausreagieren und zieht dann das Lösungsmittel im Vak. ab. Der Rückstand wird in 15 ml H₂O gelöst, bei 0° mit 3,5 ml konz. HCl versetzt und im Vak. zur Trockene eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wird mit 50 ml heißem Alkohol extrahiert, vom NaCl filtriert, das Filtrat etwas eingengt und gekühlt. Man erhält so 3,8 g 1-Methyl-5,6-dihydrouracil⁴, Schmp. 170—172° (79% d. Th.).

Versuch 14: 0,5 g 1-Methyl-5-brom-5,6-dihydrouracil⁴ werden mit 5 ml Collidin 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung scheidet sich 0,15 g 1-Methyluracil, Schmp. 225—233°, aus. Durch Umlösen aus Alko-

hol steigt der Schmp. auf 233—235° (*Beilsteinprobe* negativ). Die Verbindung ist identisch mit N-1-Methyluracil aus Vers. 12 (IR-Spektrum und Mischprobe).

Versuch 15: 0,5 g des Pyrazolidinonderivates (**8**) (aus Vers. 3) werden mit 7 ml 5proz. NaOH 35 Min. am H₂O-Bad erhitzt, wobei NH₃ entweicht. Die erhaltene Lösung wird mit konz. HCl angesäuert (starke CO₂-Entwicklung). Die abgekühlte Lösung wird mit 50 mg NaNO₂ in 1 ml H₂O versetzt. Nach einiger Zeit kristallisieren 100 mg des gelben 4-Nitrosopyrazolons-(3) (Zers. bei 184°). Die Verbindung ist nach Mischprobe und IR-Spektrum identisch mit einem Originalpräparat⁶.

Versuch 16: 0,5 g **8** werden mit 5 ml 30proz. HBr/Eisessig 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird in wenig verd. HCl aufgenommen (Geruch nach Benzylbromid) und mit 20 mg NaNO₂ in 1 ml H₂O versetzt. Nach ca. 15 Min. kann von 50 mg 4-Nitrosopyrazolon-(3), Schmp. 184°, filtriert werden (Identifizierung wie im Vers. 15).

⁶ L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 256 (1896).