

Reinhard Brossmer und Dietmar Ziegler

Über Pyrimidine, VIII¹⁾

Darstellung und Eigenschaften von Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon Der erste Innerkomplex eines Pyrimidins mit Kupfer

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Allgemeine Abteilung, Heidelberg

(Eingegangen am 21. Juli 1969)



Uracil-carbaldehyd-(4) (1) liefert mit stöchiometrischer Menge Hydrazin das symmetrische Azin 2, welches unter milden Bedingungen (30proz. Hydrazin, Raumtemperatur) zum Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon (3) gespalten wird. Die schonende Hydrazinolyse ist spezifisch für die Azomethingruppe in 4-Stellung des Uracilrings. 3 liefert in wäßriger bzw. wäßrig-alkoholischer Lösung mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden in guter Ausbeute gemischte Azine. Mit Kupfer(II)-acetat bildet 3 einen neuartigen symmetrischen Innerkomplex der Art Pyrimidin : Kupfer = 2 : 1. Analog zu Uracil-carbaldehyd-(4) (1) erhält man aus 2-Thio-uracil-carbaldehyd-(4) mit Hydrazin das entsprechende Hydrazon 12.

Pyrimidines, VIII¹⁾

Synthesis and Properties of Uracil-4-carbaldehyde Hydrazone. The First Inner Orbital Complex of a Pyrimidine with Copper

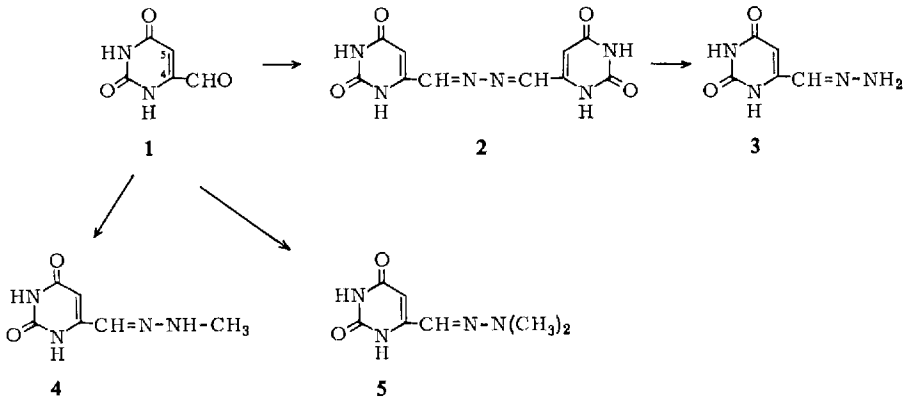
Uracil-4-carbaldehyde (1) reacts with stoichiometric amounts of hydrazine to yield the azine 2. Under mild conditions (30 per cent hydrazine, room temperature) the azine is cleaved to uracil-4-carbaldehyde hydrazone (3). This cleavage by hydrazine is typical for the azomethine group in position 4 of the uracil ring. In aqueous or aqueous-alcoholic solution 3 reacts readily with aliphatic, aromatic and heterocyclic aldehydes to form mixed azines in good yield. With copper(II)-acetate 3 yields in aqueous solution a new type of symmetrical inner orbital complex in which the ratio of pyrimidine to copper is 2 : 1. The crystalline and insoluble paramagnetic complex 13 presumably has a planar structure. Substitution of the amino group, even with a methyl group, prevents complex formation. 13 is decomposed by mineral acids to the respective copper salt and azine 2. In analogy to 1 2-thiouracil-4-carbaldehyde forms the corresponding hydrazone 12.



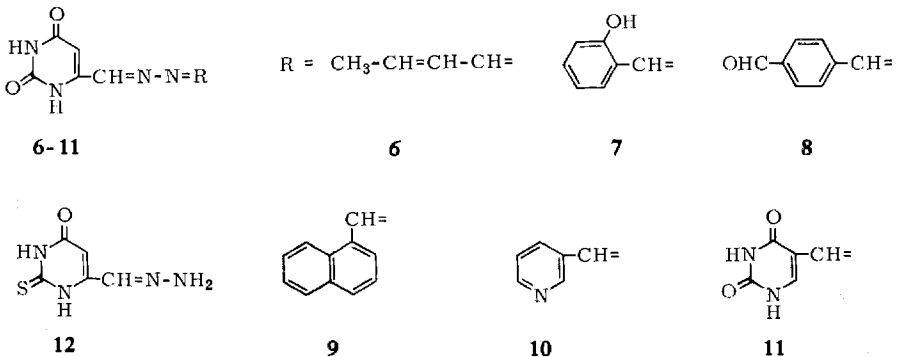
Uracil-carbaldehyd-(4) (1) unterscheidet sich in seinem Verhalten gegenüber Hydrazin charakteristisch vom isomeren Uracil-carbaldehyd-(5)¹⁾.

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. D. Ziegler, Univ. Heidelberg 1968. — VII. Mittel.: R. Brossmer und D. Ziegler, Chem. Ber. 102, 2877 (1969).

In wäßriger Lösung liefert **1** mit stöchiometrischer Menge Hydrazin zunächst das gelbe, schwer lösliche Azin **2**. Bei höherer Hydrazinkonzentration geht **2** wieder in Lösung, aus der das Hydrazon **3** in Prismen auskristallisiert.



Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon (**3**)²⁾ ist stabil, läßt sich aus Wasser umkristallisieren und liefert mit aliphatischen, aromatischen und heterocyclischen Aldehyden in wäßriger oder wäßrig-alkoholischer Lösung in guter Ausbeute gemischte Azine. Die blaßgelben bis orangegelben Verbindungen fallen kristallin und sogleich analysenrein an.



Überraschend ist die milde hydrazinolytische Spaltung des Azins **2** bei Raumtemperatur zum Hydrazon **3**, zumal sich das entsprechende Azin des isomeren Uracil-carbaldehyds-(5) gegenüber Hydrazin als sehr stabil erweist¹⁾. Die Darstellung schwer zugänglicher Hydrazone durch Hydrazinolyse von Azinen ist schon lange bekannt³⁾. Dazu muß allerdings das Azin mit Hydrazin bzw. substituiertem Hydrazin unter Rückfluß mehrere Stunden erhitzt werden.

²⁾ R. Brossmer und D. Ziegler, *Angew. Chem.* **79**, 322 (1967); *Angew. Chem. internat. Edit.* **6**, 369 (1967).

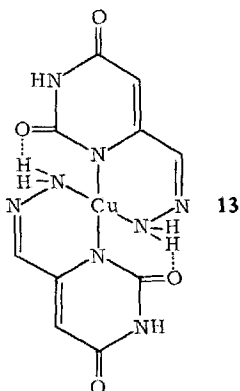
³⁾ G. Knöpfer, *Mh. Chem.* **30**, 29 (1909).

Zum Beweis, daß die milde Spaltung von **2** auf die Azomethingruppe in 4-Stellung des Uracilrings zurückzuführen ist, wählten wir die Reaktion mit dem gemischten Azin **7**. In der Tat erhielten wir aus dieser Verbindung und 30proz. Hydrazin bei Raumtemperatur neben Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon (**3**) eine Substanz, die sich in allen Eigenschaften als identisch mit Salicylaldehyd-hydrazon erwies. Diese Verbindung konnten *Curtius* und *Franzen*⁴⁾ nur durch längeres Erhitzen von Disalicylidenhydrazin mit Hydrazinhydrat erhalten. Die Azomethingruppe des Disalicylidenhydrazins ist also unter den von uns zur Spaltung von **2** benutzten Bedingungen stabil. Analog zu **1** liefert 2-Thio-uracil-carbaldehyd-(4)⁵⁾ mit Hydrazin das entsprechende ebenfalls stabile Hydrazon **12**.

Gibt man zu einer heißen, wäßrigen Lösung von Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon (**3**) eine wäßrige Lösung von Kupfer(II)-acetat, so fallen spontan sehr schwer lösliche, olivgrüne Kristalle in feinen Prismen aus. Die Elementaranalyse ergibt ein Verhältnis für Pyrimidin : Kupfer = 2 : 1. Bei der Umsetzung werden 2 Mole Essigsäure frei, die titriert werden können.

Die beiden Wasserstoffatome der N-3-Ringatome werden jeweils durch eine Cu-N-Bindung ersetzt. Untersucht man den Einfluß von Substituenten an der freien Aminogruppe des Hydrazons, so findet man, daß weder das Methylhydrazon **4** noch das Dimethylhydrazon **5** mit Kupfer(II)-acetat einen Komplex bilden. Die Ursache liegt, wie das Kalottenmodell zeigt, in einer sterischen Hinderung. Nach dem ESR-Spektrum ist der Komplex paramagnetisch, was für das Vorliegen von zweiwertigem Kupfer spricht. Das Kupferatom besitzt die Koordinationszahl 4 und bindet als Liganden die beiden N-3-Ringatome und die Aminogruppe der Hydrazonseitenketten.

Die in das Strukturbild **13** eingezeichneten Wasserstoffbrücken zwischen Amino- und Carbonylgruppen sind aus räumlichen Gründen wahrscheinlich, ließen sich aber wegen der Unlöslichkeit des Komplexes bisher nicht nachweisen.



Die Pyrimidin-Stickstoffatome zeigen für sich allein nur geringe Tendenz zur Komplexbildung⁶⁾. Bei den früher beschriebenen Komplexen substituierter Pyrimidine

4) *Th. Curtius* und *H. Franzen*, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3237 (1902).

5) *T. B. Johnson* und *L. M. Cretcher*, J. Amer. chem. Soc. **37**, 2148 (1915).

6) *R. Weiß* und *H. Venner*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **345**, 122 (1966).

mit Kupfer bleiben die Anionen des eingesetzten Kupfersalzes als Liganden im Komplex⁷⁾. Der von Melzer⁸⁾ beschriebene und von Carrabine und Sundaralingam⁹⁾ in seiner Kristallstruktur aufgeklärte, lösliche Cytosin-Kupfer-Komplex enthält ebenfalls Anionen als Liganden. Bemerkenswert ist, daß Uracil unter den von Melzer gewählten Bedingungen nicht reagiert. Unser Innerkomplex **13** unterscheidet sich von diesen Beispielen deutlich. Im Hinblick auf die Bindungsart und Komplexstabilität nimmt **13** aufgrund der äußerst günstigen räumlichen Anordnung der Liganden eine Sonderstellung innerhalb der bisher bekannten Pyrimidin- und Purin-Metallkomplexe ein. Die Beteiligung der Hydrazonseitenketten an der Komplexbildung und die damit verbundene Bildung von zwei zusätzlichen Sechsringen unter Verdrängung der Acetat-Ionen führt spontan und *unabhängig* von dem Verhältnis der Ausgangsverbindungen zu dem stabilen, unlöslichen Innerkomplex. Das Kalottenmodell nach Stuart läßt für das Kupferatom sowohl tetraedrische wie ebene Anordnung der Liganden zu. Für eine sp^3 -Bindung könnte sprechen, daß **3** mit Nickel oder Kobalt, die planare oder oktaedrische Komplexe bilden, nicht in gleicher Weise reagiert. Auf der anderen Seite ist bisher noch kein Beispiel bekannt, bei dem Kupfer mit Koordinationszahl 4 in einem Innerkomplex eine sp^3 -Bindung eingeht. Daher bildet wahrscheinlich auch im vorliegenden Pyrimidin-Kupfer-Komplex das Kupferatom mit den vier Liganden ein dsp^2 -Bindungssystem. Eine endgültige Zuordnung kann erst mit Hilfe der Röntgenstruktur-Analyse getroffen werden.

Gegenüber Mineralsäuren ist der Kupferkomplex **13** labil. Verdünnte Salzsäure zerstört ihn bereits bei Raumtemperatur unter Bildung von Kupfer(II)-chlorid und Azin.

Wir danken Fräulein E. Crummenert und Herrn G. Riethmüller für die Ausführung der Elementaranalysen, Herrn Dr. W. Otting für die Aufnahme der IR-Spektren sowie Herrn Dr. H. Brunner für die Messung des ESR-Spektrums.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. — Die UV-Spektren wurden mit dem Leitz-Unicam SP 800 aufgenommen, die IR-Spektren mit einem Infrarot-Gitterspektrophotometer Perkin Elmer 621 (Angabe in cm^{-1}). Zur Kernresonanz-Spektroskopie diente ein Varian HA 100 (Angabe in Hz, innerer Standard Tetramethylsilan). Die Substanzen wurden bei $100^\circ/0.1$ Torr über Phosphorpentoxid getrocknet.

Uracil-carbaldehyd-(4) (**1**) wurde nach l.c.¹⁰⁾ dargestellt.

Uracil-carbaldehyd-(4)-hydrazon (**3**): Zu einer warmen Lösung von 1.4 g (10 mMol) **1** in 100 ccm Wasser tropft man 30proz. Hydrazin, bis das zunächst ausfallende gelbe Azin wieder in Lösung geht. Beim Abkühlen kristallisiert **3** in Nadeln aus. Aus Wasser kommen 1.26 g (82%); Schmp. 260° (Zers.).

$C_5H_6N_4O_2$ (154.1) Ber. C 38.96 H 3.92 N 36.35 Gef. C 39.62 H 3.99 N 36.66

UV (pH 7, H_2O): λ_{max} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) 311 (15.8); λ_{min} ($\epsilon \cdot 10^{-3}$) 250 $m\mu$ (3.4).

⁷⁾ R. Weiß und H. Venner, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **317**, 82 (1959).

⁸⁾ M. S. Melzer, Chem. Commun. **1967**, 1053.

⁹⁾ J. A. Carrabine und M. Sundaralingam, Chem. Commun. **1968**, 746.

¹⁰⁾ T. B. Johnson und E. F. Schroeder, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1990 (1931).

IR (KBr): 3358 (m, br) NH₂; 3175 (m-s), 3095 (m), 3005 NH (assoziiert); 1718 Ringcarbonyl; 1680, 1655 und 1620 (s) Ringcarbonyl, C=N und NH₂-Knickschwingung überlagert; 1543 (m), 1500 (m), 1416 (m), 536/cm (m).

NMR (DMSO-d₆): 1082 und 1016 NH (Ring); 804 NH₂; 722 CH=, 550 Hz Vinyl.

4-*/2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidinyl-(4)-methylenhydrazonomethyl/-uracil (2)*: Man erhitzt 3.08 g (20 mMol) **3** 10 Min. in 100 ccm 2*n* HCl unter Rückfluß. Das gelbe *Azin* wird abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen. 5.2 g (95%); Schmp. >300°.

C₁₀H₈N₆O₄ (276.2) Ber. C 43.49 H 2.92 N 30.43 Gef. C 43.12 H 3.14 N 30.41

IR (KBr): 3155 (m), 3020 (m) und 2820 (m) NH (assoziiert); 1704 (s) und 1674 (s) Ringcarbonyl; 1645 (m), 1500 (m), 1420 (m), 954 (m), 827 (m), 528 (m), 447/cm (m).

Uracil-carbaldehyd-(4)-methylhydrazon (4): Aus 0.7 g (5 mMol) *Uracil-carbaldehyd-(4) (1)* und *Methylhydrazin* erhält man, wie bei der Darstellung von **3** beschrieben, das *Monomethylhydrazon*; aus Dimethylformamid (Waschen mit Äther) 0.63 g (75%) **4**, Schmp. 270° (Zers.).

C₆H₈N₄O₂ (168.2) Ber. C 42.85 H 4.79 N 33.31 Gef. C 43.05 H 4.98 N 33.52

Uracil-carbaldehyd-(4)-dimethylhydrazon (5): Aus 0.7 g (5 mMol) **1** und *N,N*-Dimethylhydrazin wie bei **4**. Ausb. 0.64 g (70%). Schmp. 279–280° (Zers.).

C₇H₁₀N₄O₂ (182.2) Ber. C 46.15 H 5.53 N 30.75 Gef. C 46.35 H 5.65 N 30.89

4-*/Buten-(2)-ylidenhydrazonomethyl/-uracil (6)*: 1.54 g (10 mMol) **3** werden zusammen mit *Crotonaldehyd* in 100 ccm 50proz. Äthanol erhitzt (10–15 Min.). Man saugt das gelbe *Azin* ab und wäscht mit Äther. 1.55 g (75%); Schmp. 212–213°.

C₉H₁₀N₄O₂ (206.2) Ber. C 52.42 H 4.89 N 27.17 Gef. C 52.68 H 4.77 N 26.96

IR (KBr): 3155, 3030 und 2810 NH (assoziiert); 1768 (sh), 1735 (s) und 1662 (s) Ringcarbonyl; 1648 (s), 1554 (m), 1503 (m), 1418 (m), 1012 (m); 962 *trans*-Bande; 938 (m), 812/cm (m).

4-*/2-Hydroxy-benzylidenhydrazonomethyl/-uracil (7)*: Man erhitzt 1.54 g (10 mMol) **3** zusammen mit *Salicylaldehyd* in 100 ccm 50proz. Äthanol, kristallisiert das *Azin* aus Dimethylformamid um und wäscht mit Äther, 2.14 g (83%); gelbe Kristalle, Schmp. >300°.

C₁₂H₁₀N₄O₃ (258.2) Ber. C 55.81 H 3.90 N 21.70 Gef. C 55.56 H 3.81 N 22.06

IR (KBr): 3320 (m) OH; 3070 (m), 3025 (m) und 2832 (m) NH (assoziiert); 1718 (s) und 1682 (s) Ringcarbonyl; 1618 (m), 1602 (m), 1482 (m), 1271 (m); 748 (m) Aromat, 538/cm (m).

4-*/4-Formyl-benzylidenhydrazonomethyl/-uracil (8)*: 1.54 g (10 mMol) **3** werden mit 1.34 g (10 mMol) *Terephthalaldehyd* in 100 ccm Wasser ca. 10 Min. erhitzt. Nach Absaugen und Waschen mit Äther erhält man 2.2 g (82%); hellgelb, Schmp. >300°.

C₁₃H₁₀N₄O₃ (270.2) Ber. C 57.78 H 3.73 N 20.73 Gef. C 57.80 H 3.97 N 20.81

IR (KBr): 3155 (m), 3100 (m), 3020 (m), 2802 (m) NH (assoziiert); 1720 (s) Ringcarbonyl; 1695 (s) Formyl; 1668 (s) Ringcarbonyl; 1634 (m), 1600 (m), 1500 (m), 1411 (m), 1201 (m), 812 (m), 534/cm (m).

4-*/Naphthyl-(1)-methylenhydrazonomethyl/-uracil (9)*: Mit *α-Naphthaldehyd* und 1.54 g (10 mMol) **3** erhält man unter den Bedingungen wie bei **6** 1.87 g (64%) *Azin*; orangegelbe Kristalle; Schmp. 274° (Zers.).

C₁₆H₁₂N₄O₂ (292.3) Ber. C 65.82 H 4.15 N 19.17 Gef. C 66.17 H 4.16 N 19.11

IR (KBr): 3150, 3022, 2805 (m) NH (assoziiert); 1725 (s) und 1665 (s) Ringcarbonyl; 1631 (m), 1496 (m), 1410 (m), 803 (m); 773 (m) γ-Schwingung Naphthyl; 552/cm (m).

4-*Pyridyl*-(3)-*methylenhydrazonomethyl*-*uracil* (**10**): Unter Bedingungen wie bei **6** erhält man mit *Pyridin-carbaldehyd*-(3) und 1.54 g (10 mMol) **3** 2.19 g (96%) *Azin*; blaßgelb, Schmp. 278–280°.

$C_{11}H_9N_5O_2$ (243.2) Ber. C 54.35 H 3.71 N 28.80 Gef. C 54.72 H 3.76 N 28.69

IR (KBr): 3155, 3008 und 2807 (m) NH (assoziiert); 1722 (s) und 1668 (s) Ringcarbonyl; 1638 (m), 1603 (m), 1417 (m), 824 (m), 803 (m), 702 (m), 536/cm (m).

4-[2,6-Dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyrimidinyl-(5)-*methylenhydrazonomethyl*]-*uracil* (**11**): Man erhitzt 1.54 g (10 mMol) **3** zusammen mit 1.4 g (10 mMol) *Uracil-carbaldehyd*-(5)¹¹⁾ in 100 ccm Wasser. Nach Absaugen fallen 2.5 g **11** (90%) an; zitronengelb, Schmp. >300°.

$C_{10}H_8N_6O_4$ (276.2) Ber. C 43.49 H 2.92 N 30.43 Gef. C 43.18 H 3.13 N 30.36

IR (KBr): 3420 (m), 3120 (m, br), 3020 (m, br), 2808 (m) NH (assoziiert); 1710 (s, br) und 1660 (s) Ringcarbonyl; 1635 (m), 1592 (m), 1550 (m), 1500 (m), 1435 (m), 1422 (m), 1411 (m), 845 (m), 774 (m), 532/cm (m).

Hydrazinolyse von 4-[2-Hydroxy-benzylidenhydrazonomethyl]-uracil (**7**): Man gibt zu 0.5 g **7** 15 ccm 30proz. *Hydrazin* und läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallene Verbindung wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Einengen der Ätherlösung ergibt 0.238 g (90%) *Salicylaldehyd-hydrazon* mit Schmp. 93° (Lit.⁴⁾; 96°). Der ätherunlösliche Anteil liefert, aus Wasser umkristallisiert, 0.296 g **3** (95%), Schmp. 259°, das in allen physikalischen Daten mit dem aus **1** direkt gewonnenen *Hydrazon 3* übereinstimmt.

2-*Thio-uracil-carbaldehyd*-(4) wurde nach l. c.⁵⁾ dargestellt.

2-*Thio-uracil-carbaldehyd*-(4)-*hydrazon* (**12**): Aus 1.56 g (10 mMol) 2-*Thio-uracil-carbaldehyd*-(4) erhält man mit 30proz. *Hydrazin* wie bei **3** 1.3 g (75%) **12**; Schmp. 278° (Zers.).

$C_5H_6N_4OS$ (170.2) Ber. C 35.30 H 3.55 N 32.93 Gef. C 35.16 H 3.36 N 33.20

IR (KBr): 3375 (m) NH₂; 3170 (m), 3120 (m), 3020 (m), 2920 (m) und 2825 (m) NH (assoziiert); 1668 (s) Ringcarbonyl; 1613 (m) Thiooxo; 1533 mit kurzweiliger Schulter, 1251 (m), 1180 (m), 862 (m), 562 (m), 471/cm (m).

Kupferkomplex des Uracil-carbaldehyd-(4)-*hydrazons* (**13**): Zu einer warmen Lösung von 1.54 g (10 mMol) **3** in 100 ccm Wasser tropft man so lange eine wäßr. Lösung von *Kupfer(II)-acetat*, bis sich keine Substanz mehr abscheidet. Man saugt die olivgrünen Kristalle ab und wäscht mit heißem Wasser. Ausb. 1.68 g (91%). Die Lösung enthält 2 Äquiv. Essigsäure (Titration mit 0.1 n NaOH).

$C_{10}H_{10}N_8O_4Cu$ (369.5) Ber. C 32.50 H 2.71 N 30.38 Cu 17.21
Gef. C 32.05 H 2.81 N 30.68 Cu 17.36

¹¹⁾ R. Brossmer und D. Ziegler, *Tetrahedron Letters* [London] **1966**, 5253.