

## Synthese von Uracilcarbonsäureamiden

VON JOSEF KLOSA

### Inhaltsübersicht

Uracil-5- und Uracil-6-carbonsäure (= Orotsäure) lassen sich durch Umsatz mit primären und sekundären Aminen bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid oder auch Polyphosphorsäuren einfach und in guten Ausbeuten in Amide überführen.

Die Orotsäure, eine Uracil-6-carbonsäure, hat in jüngster Zeit<sup>1-3)</sup> als biologisch altiver Körper eine große Bedeutung erlangt. Sie dient als Vorstufe für den Aufbau von Nukleinsäuren. Derivate der Orotsäure sind nur einige wenige bisher beschrieben worden. Selbst die Herstellung des Orotsäurechlorids ist erst jüngst mit Hilfe eines großen Überschusses Oxalylchlorids gelungen<sup>4)</sup>. Für die Herstellung der Orotsäure-ester wird ein stundenlanges Kochen mit Alkoholen bei Gegenwart wasserspaltender Reagenzien verlangt<sup>5)</sup>. Die Ausbeuten sind gering. Ganz ähnlich sind die Verhältnisse bei der Uracil-5-carbonsäure gelagert.

Da nun die Orotsäure ein wichtiger Baustein im Nukleinsäurestoffwechsel ist, ist es naheliegend, daß Derivate derselben, wie Amide und Ester, für die Therapie von Carcinomerkrankungen bedeutungsvoll sein könnten. Diesen Gedanken haben bereits eine Reihe von Autoren ausgesprochen<sup>4)5)</sup>.

Wir bemühten uns daher, neue Methoden aufzufinden, welche es leichter gestatten, zu beliebigen Amidn der Orotsäure und der Uracil-5-carbonsäure zu gelangen.

Wir setzten beide Uracilcarbonsäuren mit aliphatischen Aminen und Arylaminen, wie Methyl-, Äthyl-, Butyl-Isobutylamin und Amylamin, Anilin, o-Trifluoranilin und o-Xylidin bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid nach der von uns beschriebenen Methode<sup>6)</sup> um. Wir erhielten in Ausbeuten

<sup>1)</sup> SCHWIETZER, Dtsch. med. J. **5**, 424 (1954); Therapiewoche **6**, 23 (1956); Biochem. Ztschr. **328**, 291 (1956).

<sup>2)</sup> D. P. MERTZ u. U. LUTZ-DETTINGER, Dtsch. Arch. klin. med. **204**, 56 (1957).

<sup>3)</sup> W. BURGMANN, Münchn. med. Wschr. **101**, 1051 (1959).

<sup>4)</sup> DBP. 1144281/1963.

<sup>5)</sup> L. O. ROSS, L. GOODMAN u. B. R. BAKER, J. org. Chemistry **25**, 1952 (1960).

<sup>6)</sup> J. KLOSA, J. prakt. Chem. **19**, 45 (1963).

zu 60% die gewünschten Amide. Schließlich wurden auch Alkylenamine, wie N,N-Dimethyläthylendiamin, N,N-Dimethylpropylendiamin u. ä. umgesetzt. Auch hier wurden basische Amide erhalten, die gut kristallisierende Hydrochloride ergeben, die in Wasser löslich sind.

4-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazolon-(5) ließ sich am besten mit Hilfe von Polyphosphorsäure mit den beiden Uracilcarbonsäuren amidieren, während bei aliphatischen und aromatischen Aminen die Verwendung von Polyphosphorsäure nicht zum Ziele führte.

Die pharmakologische Prüfung der Amide hat ergeben, daß diese in Dosen bis zu 2 g/kg Maus ungiftig sind. Die wasserlöslichen Amide zeigten sich antimittotisch wirksam. Die Amide der Orotsäure dürften ein Interesse in der Therapie verschiedener Tumorerkrankungen erlangen.

## Beschreibung der Versuche

### Orotsäure-n-butylamid (I)

6 g Orotsäuremonohydrat wurden in 20 ml Toluol suspendiert. In diese Suspension wurden 5 ml n-Butylamin zugefügt. Es bildete sich ein dicker Kristallbrei des orotsäuren Butylamin. Nun wurde das Gemisch unter Rühren zum Sieden erhitzt. Bei Siedetemperatur des Toluols wurden unter Rühren tropfenweise 4 ml Phosphoroxchlorid einfließen gelassen. Unter starker Salzsäureentwicklung veränderte sich die dicke Kristallmasse, das Reaktionsgut wurde leicht flüssiger. Es wurde nach Beendigung der Phosphoroxchlorid-zusetzung noch 30 Minuten zum Sieden erhitzt, erkalten gelassen, Toluol dekantiert und die kristalline Masse mit etwa 50 ml Wasser aufgekocht. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen.

Roh-Ausbeute etwa 7 g. Smp.: 273—275 °C.

Aus 300 ml heißem Wasser umkristallisiert, farblose Nadeln. Smp.: 276—278 °C. Ausbeute 5 g.

$C_9H_{13}N_3O_3$  (211,1) ber.: C 51,18; H 6,20; N 19,84;  
gef.: C 51,00; H 6,31; N 20,24.

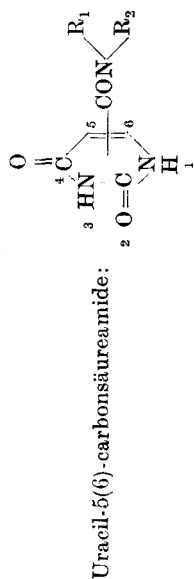
### Orotsäure-β-diäthylamino-äthylamid (II)

6 g Orotsäuremonohydrat wurden in etwa 30 ml wasserfreiem Benzol suspendiert. In diese Suspension wurden 4 ml β-Diäthylaminoäthylamin zugefügt. Es entstand ein dicker farbloser Kristallbrei der orotsäuren Salze. Daraufhin wurde unter Rühren das Gemisch zum Sieden erhitzt. Nun wurden tropfenweise 5 ml Phosphoroxchlorid unter Rühren zufließen gelassen. Unter Salzsäureentwicklung verwandelte sich der Kristallbrei in eine öartige Masse. Nach zwei Stunden Erwärmen wurde abkühlen gelassen, Benzol dekantiert und die neue, bräunliche Masse, die in Wasser spielend leicht löslich war, wurde zunächst auf Ton gepreßt. Ausbeute etwa 8,5 g. Diese 8,5 g wurden mit 50 ml Eisessig ausgekocht, erkalten gelassen und filtriert. Das Filtrat wurde mit 200 ml Aceton versetzt. Es trat Trübung ein und nach kurzer Zeit schieden sich farblose Nadeln aus.

Smp.: bis 210 °C Gelbfärbung, bei 240—242 °C und Zersetzung geschmolzen. Ausbeute 4,5 g, 1,6 g Orotsäure wurden als ungelöster Rückstand zurückerhalten.

$C_{11}H_{18}N_4O_3 \cdot HCl$  (290,6) ber.: C 45,52; H 6,55; N 19,27; Cl 12,21;  
gef.: C 45,58; H 6,48; N 19,35; Cl 12,45.

Tabelle 1



Nr.	Stellungs- Nr. d. CON	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %			Schmp. °C	
						ber. C	H	gef. C		
IV.	6	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	169,1	42,60	4,14	42,70	4,09	> 300
V.	5	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	169,1	42,60	4,14	42,56	4,08	> 300
VI.	6	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	183,1	45,90	4,92	45,81	4,87	295-300
VII.	5	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	183,1	45,90	4,92	45,97	4,77	280-285
VIII.	6	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	197,2	48,72	5,58	48,81	5,63	275-280
IX.	5	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	211,2	51,18	6,16	51,08	6,25	285-290
X.	6	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	211,2	51,18	6,76	51,00	6,07	283-285
XI.	6	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	267,2	58,43	7,86	58,63	7,97	293-295
XII.	6	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	231,2	57,14	3,85	57,35	4,00	294-298

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Nr.	Stellungs- Nr. d. CON	R <sub>1</sub> R <sub>2</sub>		R <sub>2</sub>	Summenformel	Mol.- Gew.	Analyse in %			Schmp. °C	
		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>				ber. C	H	gef. C		H
XIII.	6	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · CH <sub>3</sub> (o)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	245,2	58,77	4,49	59,00	4,60	292—296
XIV.	6	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> · CF <sub>3</sub> (o)	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	299,3	48,16	2,67	48,02	2,54	275—277
XV.	5	H	H	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	290,6	45,52	6,55	45,35	6,60	270—272
XVI.	6	H	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	276,6	43,33	6,16	43,51	6,20	283—285
XVII.	6	H	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{---CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{---CH}_2 \end{matrix}$ O	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> · HCl	304,6	43,42	5,59	43,38	5,62	256—258
XVIII.	6	H	H	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —NH—C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> · HCl	330,6	50,91	7,00	51,00	6,89	224—226

Analog wurden mit Hilfe von Phosphoroxchlorid die in Tab. 1 beschriebenen Amide dargestellt. Bevor die Amide IV—XIV schmelzen, färben sich dieselben in der Mehrzahl der Fälle zuerst dunkel und schmelzen langsam zu einer teigartigen Masse. Versuche, aus derartigen Schmelzen die Amide durch Umkristallisation zurückzuerhalten, führten nicht zum Ziele. Die Amide zersetzen sich also.

### Orotsäure-[4-amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5)]-amid (III)

5,6 g Orotsäure (wasserfrei) wurden mit 7 g 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) verrieben. Diese Masse wurde mit 40–50 g Polyphosphorsäure übergossen und verrührt. Unter Rühren wurde zuerst 30 Minuten auf 130°C, dann noch 30 Minuten auf 180–200°C erhitzt. Die rötliche Masse wurde erkalten gelassen und in 200 ml Wasser gelöst. Es löste sich alles auf. Nun wurde mit Soda neutralisiert, wobei ein starker, flockiger, ockergelber Ausfall eintrat. Dieser wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Roh-Ausbeute 9 g. Diese 9 g wurden in 250 ml 90proz. Isopropanol unter Kochen gelöst; mit Tierkohle wurde die Lösung entfärbt, heiß filtriert. Aus dem Filtrat schieden sich schöne gelbe Nadeln aus. Ausbeute 5,5 g. Smp.: 260–262°C.

$C_{16}H_{15}N_4O_4$  (327,2) ber.: C 58,71; H 4,58; N 17,12;  
gef.: C 58,78; H 4,60; N 17,35.

Analog: Unter Verwendung von Uracil-5-carbonsäure entsprechend Amid. Smp.: 290 bis 292°C unter Zersetzung.

$C_{16}H_{15}N_4O_4$  (327,2) ber.: C 58,71; H 4,58; N 17,12;  
gef.: C 58,69; H 4,51; N 17,25.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestr. 13, Privatlabor.

Bei der Redaktion eingegangen am 19. Oktober 1963.