

Über N-Aminoderivate des Uracils. III

Ringschlußreaktionen von 3-Dialkylamino-4-amino-5-nitroso-uracilen

Von H.-G. KAZMIROWSKI, H. GOLDNER und E. CARSTENS

Inhaltsübersicht

3-Dialkylamino-4-benzylamino-5-nitroso-uracile gehen beim Erhitzen in 3-Dialkylamino-8-phenylxanthine über. Aus 3-Dialkylamino-4-anilino-5-nitrosouracilen entstehen mit überschüssigem Isoamylnitrit 1-Dialkylamino-alloxazine und deren 5-N-Oxide.

Nachdem GOLDNER, DIETZ und CARSTENS beobachtet hatten, daß 4-Amino-5-nitroso-uracile bei geeigneter Substitution im Uracilring und in der 4-Aminogruppe durch einfaches Erhitzen in Derivate des Xanthins oder des Alloxazins übergehen¹⁾, lag es nahe, zu untersuchen, ob die kürzlich synthetisierten 3-Dialkylamino-4-amino-5-nitroso-uracile (Ib, c, d)²⁾ die gleiche Ringschlußtendenz zeigen, oder ob die N-Aminogruppe den Reaktionsverlauf beeinflußt. Die von GOLDNER untersuchten in 3-Stellung alkyl-, aryl- und aralkylsubstituierten 4-Benzylamino-5-nitroso-uracile und 4-Anilino-5-nitroso-uracile, die sich von den Verbindungen Ic und d nur durch den Substituenten in 3-Stellung unterscheiden, spalten so leicht intramolekular Wasser ab, daß sie nicht isoliert werden konnten.

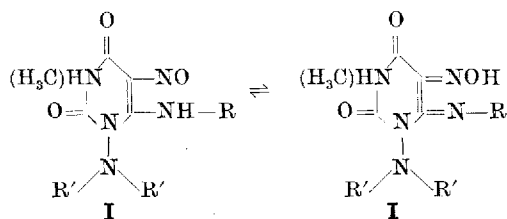
Die Existenz der 3-Dialkylamino-4-amino-5-nitroso-uracile Ic und d deutet also bereits auf eine durch die N-Aminogruppe bedingte herabgesetzte Reaktionsfähigkeit hin.

4-Alkylamino-5-nitroso-uracile vom Typ Ib verändern sich beim einfachen Erhitzen nicht und haben bestimmbare Schmelzpunkte.

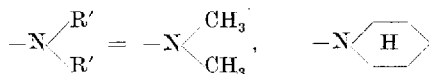
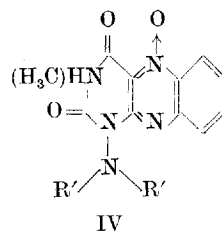
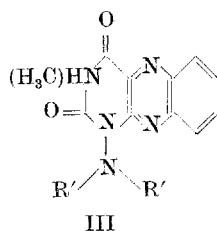
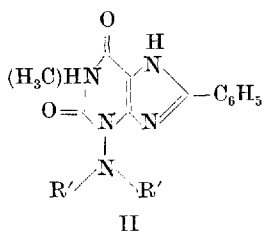
4-Benzylamino-5-nitroso-uracile (Ic) entfärben sich beim Erhitzen auf über 150 °C, und unter Wasserabspaltung entstehen die höher schmelzenden 3-Dialkylamino-8-phenyl-xanthine II. Die gleiche Reaktion läuft ab, wenn die Nitroso-uracile Ic in siedendem Äthanol, Butanol oder Xylol erhitzt werden; deshalb lassen sich diese Nitroso-uracile auch nicht aus diesen Lösungsmit-

¹⁾ Z. Chem. 4, 454 (1964). Liebigs Ann. Chem. 691, 142 (1966).

²⁾ J. prakt. Chem. 26, 101 (1964).



- a) R = H
 b) R = CH₃, C₂H₅, C₄H₉
 c) R = CH₂-C₆H₅
 d) R = C₆H₅



teln umkristallisieren. Die Xanthine II entstehen auch beim Umaminieren von 3-Dialkylamino-4-amino-5-nitroso-uracilen Ia mit Benzylamin. Die Amino-nitroso-uracile Ia werden also zunächst in der gleichen Weise umaminiert wie die Amino-uracile²⁾, aber die Primärprodukte spalten bei der Reaktionstemperatur von 150 °C sofort Wasser ab.

Die Xanthine II sind praktisch unlöslich in Wasser und Äthanol, löslich in 2n-Natronlauge und aus Eisessig umkristallisierbar.

Die 4-Arylamino-5-nitroso-uracile Id haben bestimmbare Schmelzpunkte und verändern sich auch beim Erhitzen in Butanol nicht. Jedoch entstehen bei ihrer Herstellung durch Nitrosierung der 4-Arylamino-uracile mit Isoamylnitrit in äthanolischer Lösung gleichzeitig die gelb gefärbten Alloxazinderivate III und IV, und in manchen Fällen kann man die Nitroso-uracile überhaupt nur isolieren, wenn man die primär ausfallenden roten Kristalle sofort absaugt und mit Äthanol wäscht. Wenn man nämlich die Nitrosoverbindung nicht sofort aus der salpetrigsauren Lösung entfernt, verschwindet die rote Farbe wieder, und aus der braunen Lösung fallen beim Stehen gelbe Kristalle aus. Das Alloxazin ist ein Dehydratisierungsprodukt von Id, das N-Oxid ein Dehydrierungsprodukt, das in Gegenwart überschüssiger salpetriger Säure entsteht. Meistens bilden sich Gemische von III und IV, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden müssen. Das N-Oxid IV ist leichter zu isolieren als III. Die Verunreinigung des N-Oxids mit III läßt

sich durch die Ergebnisse der Verbrennungsanalyse verfolgen. Die Bildung des Alloxazinringsystems ist UV-spektrophotometrisch gesichert.

Es war das Ziel dieser Untersuchungen, festzustellen, ob die N-Aminogruppe Einfluß auf die Ringschlußtendenz der Amino-uracile ausübt. Die Ergebnisse zeigen, daß die N-Aminogruppe in 3-Stellung im Vergleich zu einer Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe die Dehydratisierung der 4-Amino-5-nitroso-uracile zwar erschwert, daß prinzipiell aber die gleichen Ringschlußreaktionen möglich sind.

Experimenteller Teil

3-Dimethylamino-8-phenyl-xanthin

14,5 g (0,05 Mole) 3-Dimethylamino-4-benzylamino-5-nitroso-uracil werden in 150 ml siedenden Butanols $\frac{1}{2}$ Stunde erhitzt. Die violette Lösung entfärbt sich, und nach dem Erkalten saugt man 12 g (90% d. Th.) farbloser Kristalle ab, die in Wasser und Äthanol praktisch unlöslich und aus Eisessig umkristallisierbar sind. Fp. > 360 °C (aus Eisessig).

$C_{13}H_{13}N_5O_2$ (271,27) ber.: C 57,55%; H 4,83%; N 25,82%;
gef.: C 57,28%; H 4,86%; N 25,75%.

1-Methyl-3-dimethylamino-8-phenyl-xanthin

a) In 100 ml siedenden Xylols entfärben sich 15 g (0,05 Mole) 1-Methyl-3-dimethylamino-4-benzylamino-5-nitroso-uracil innerhalb weniger Minuten. Nach dem Erkalten saugt man ab und wäscht mit Äthanol. Ausbeute 12 g (85% d. Th.), Fp. > 360 °C (aus Eisessig). Löslichkeit in siedendem Wasser etwa 1:30000.

$C_{14}H_{15}N_5O_2$ (285,30) ber.: C 58,93%; H 5,30%; N 24,55%;
gef.: C 59,12%; H 5,42%; N 24,96%.

b) 11 g (0,05 Mole) gepulvertes 1-Methyl-3-dimethylamino-4-amino-5-nitroso-uracil, 7 g (0,05 Mole) Benzylamin-hydrochlorid und 8 ml Benzylamin werden 3 Stunden auf 150 °C erhitzt. Nach dem Erkalten löst man das Benzylamin mit 50 ml heißen Äthanols heraus und kristallisiert den verbleibenden Rückstand aus Eisessig um. Ausbeute 3 g (21% d. Th.), Fp. > 360 °C. Identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

Gef.: C 59,40%; H 5,58%.

3-Piperidino-8-phenyl-xanthin

Herstellung wie oben beschrieben durch Erhitzen von 3-Piperidino-4-benzylamino-5-nitroso-uracil in der 10fachen Menge siedenden Butanols. Fp. > 360 °C (aus Eisessig).

$C_{16}H_{17}N_5O_2$ (311,34) ber.: C 61,72%; H 5,50%; N 22,50%;
gef.: C 61,61%; H 5,55%; N 22,44%.

1-Methyl-3-piperidino-8-phenyl-xanthin

a) Herstellung wie beschrieben durch Erhitzen von 1-Methyl-3-piperidino-4-benzylamino-5-nitroso-uracil in der 10fachen Menge siedenden Butanols. Ausbeute 95% d. Th. Löslich in der 600fachen Menge siedenden Äthanols, umkristallisierbar aus der 10fachen Menge Eisessigs. Fp. > 360 °C (aus Eisessig).

$C_{17}H_{19}N_5O_2$ (325,36) ber.: C 62,75%; H 5,88%; N 21,52%;
gef.: C 63,01%; H 6,04%; N 21,56%.

b) 12,5 g (0,05 Mole) gepulvertes 1-Methyl-3-piperidino-4-amino-5-nitroso-uracil, 7 g (0,05 Mole) salzsaures Benzylamin und 8 ml Benzylamin werden 3 Stunden auf 150 °C erhitzt. Dabei geht alles in Lösung. Nach dem Erkalten wird das Benzylamin mit 50 ml siedenden Äthanol herausgelöst und der verbleibende Rückstand aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g (15% d. Th.), Fp. > 360 °C, identisch mit dem nach a) hergestellten Produkt.

Gef.: C 63,10%; H 5,86%.

1-Dimethylamino-alloxazin-5-N-Oxid

Die Lösung von 6 g (0,025 Mole) 3-Dimethylamino-4-anilino-uracil in 200 ml Äthanol wird mit 10 ml (0,1 Mol) Isoamylnitrit und 2 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Zunächst kristallisiert die rote Nitrosoverbindung, jedoch schon mit einigen gelben Kristallen durchsetzt. Sie wird abgesaugt (1 g) und schmilzt bei 147–148 °C. Aus dem Filtrat erhält man im Kühlschrank 1,5 g gelber Kristalle, die nach 2maliger Umkristallisation aus der 100fachen Menge Äthanol bei 318–320 °C schmelzen.

$C_{12}H_{11}N_5O_3$ (273,25) ber.: C 52,74%; H 4,06%; N 25,63%;
gef.: C 54,05%; H 4,09%; N 25,69%.

1-Dimethylamino-3-methyl-alloxazin-5-N-oxid

Die Lösung von 5 g (0,02 Mole) 1-Methyl-3-dimethylamino-4-anilino-uracil in 25 ml Äthanol wird mit 5 ml (0,04 Mole) Isoamylnitrit und 2 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Geringe Gasentwicklung und alsbald rote Fällung der Nitrosoverbindung (3 g = 52% d. Th.). Aus der Mutterlauge kristallisieren gelbe Nadeln, (1 g = 20% d. Th.) die aus wenig Äthanol umkristallisiert bei 215–217 °C schmelzen und das für Alloxazin-5-N-oxide charakteristische UV-Absorptionsspektrum zeigen.

$C_{13}H_{13}N_5O_3$ (287,27) ber.: C 54,35%; H 4,56%; N 24,38%;
gef.: C 54,39%; H 4,73%; N 24,62%.

Wir danken Fräulein Dipl.-Chem. E. BEUTLER für die Verbrennungsanalysen und Herrn Dr. G. DIETZ für die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren.

Dresden, VEB Arzneimittelwerk, Forschungsabteilung 1.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Februar 1965.