

Über N-Aminoderivate des Uracils. IV

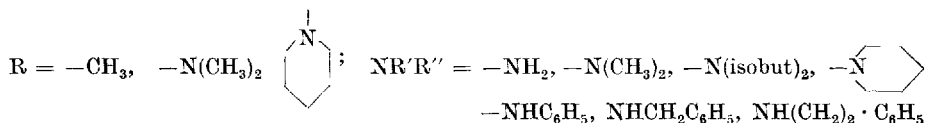
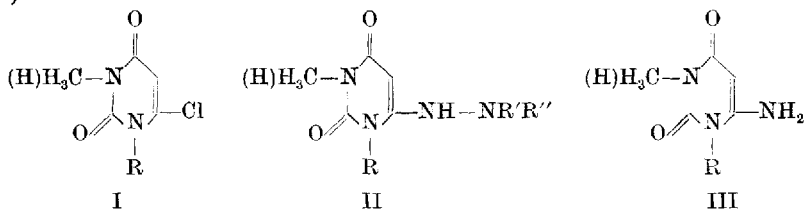
Über substituierte 4-Hydrazino-uracile

Von H.-G. KAZMIROWSKI und E. CARSTENS

Inhaltsübersicht

Die Herstellung einiger substituiertes 4-Hydrazino-uracile wird beschrieben. Als Ausgangsprodukte dienen die entsprechenden 4-Chlor- bzw. 4-Amino-uracile und Hydrazinderivate.

In letzter Zeit ist mehrfach über pharmakologisch wirksame Hydrazinopyrimidine und insbesondere über 4-Hydrazino-uracile berichtet worden.¹⁾ Das veranlaßte uns zur Herstellung einiger substituiertes 4-Hydrazino-uracile (II).



Als Ausgangsstoffe für die Synthese der 4-Hydrazino-uracile II kommen 4-Chlor-uracile I und 4-Amino-uracile III in Frage, deren Darstellung früher beschrieben worden ist²⁾, und es hängt von der verwendeten Hydrazinkomponente ab, für welches Verfahren man sich entscheidet. Wir wählten neben dem unsubstituierten Hydrazin einige monosubstituierte aromatische und aliphatische sowie asymmetrisch disubstituierte aliphatische Hydrazine

¹⁾ H. VANDERHAEGHE u. M. CLAESSEN, Bull. Soc. chim. Belg. 68, 30–58 (1959); B. W. LANGLEY, Brit. Pat. 891553, Austral Pat. 229331, DAS 1103338, 1111195; G. W. MILLER, Brit. Pat. 864 731, US. Pat. 3045016, (alles ICI); P. v. DIJCK, Antibiotics and Chemotherapy 9, 523 (1959).

²⁾ J. prakt. Chem. (4) 19, 150 (1963); 26, 101 (1964).

aus. Das unsubstituierte Hydrazin und araliphatisch substituierte Hydrazine reagieren befriedigend mit den 4-Chlor-uracilen. Dagegen ergibt die Umsetzung der Chlor-uracile mit asymmetrisch disubstituierten Hydrazinen nur sehr geringe Ausbeuten an 4-Hydrazino-uracilen. In diesen Fällen geht man vorteilhaft von den 4-Amino-uracilen aus. LANGLEY beschreibt die Synthese des 4-Hydrazino-uracils aus 4-Amino-uracil und Hydrazinhydrat¹⁾, und wir haben gefunden, daß diese Methode auch auf substituiertes 4-Amino-uracil und Hydrazinderivate anwendbar ist, wenn man der Reaktionsmischung gleichzeitig das Hydrochlorid des substituierten Hydrazins zusetzt. Dieser Austausch der 4-Aminogruppe durch einen substituierten Hydrazinrest ist der von WHITEHEAD und TRAVERSO beschriebenen Umaminierung verwandt³⁾:

Man erhitzt das 4-Amino-uracil III mit einem Gemisch des Hydrazins und seines Hydrochlorids einige Stunden im offenen Kolben auf 150 °C; dabei entweicht Ammoniak, und die 4-Aminogruppe wird durch den Hydrazinrest ausgetauscht. Unter diesen Bedingungen sind natürlich nur höher siedende Hydrazine verwendbar. Die Reinausbeuten an 4-Hydrazinouracilen schwankten mit den von uns eingesetzten Hydrazinen zwischen 20 und 60% der Theorie.

Die bei der Umsetzung der Chloruracile mit Hydrazinhydrat entstehenden 4-Hydrazino-uracile lassen sich mit Aldehyden in Hydrazone überführen. So fallen beim Vereinigen heißer äthanolischer Lösungen von 1-Methyl-3-piperidino-4-hydrazino-uracil und p-Nitrobenzaldehyd sofort die prächtigen gelben Nadeln des p-Nitrobenzaldehyd-(1-methyl-3-piperidino-uracilyl-(4))-hydrazons aus. Bei der Umsetzung der Chloruracile mit monosubstituierten Hydrazinen sind als Reaktionsprodukte symmetrisch oder asymmetrisch disubstituierte Hydrazine denkbar. Die Reaktionsprodukte aus der Umsetzung der Chloruracile mit Benzylhydrazin geben mit p-Nitrobenzaldehyd keine Derivate. Wir schließen daraus, daß das Benzylhydrazin mit seiner unsubstituierten Aminogruppe reagiert hat und 4-(2'-benzylhydrazino)-uracile entstanden sind.

Die von uns synthetisierten 4-Hydrazino-uracile sind kristalline Verbindungen mit definierten Schmelzpunkten. Sie lösen sich gut in Äthanol, die aliphatisch substituierten auch einigermaßen in Wasser. Die substituierten 4-(2', 2'-Pentamethylenhydrazino)-uracile haben wir in äthanolischer Lösung mit Isoamylnitrit und einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure in 5-Stellung nitrosiert. Die entstandenen 4-(2', 2'-Pentamethylenhydrazino)-5-nitrosouracile sind gelb und zersetzen sich beim Umkristallisieren. Sie färben sich beim Aufbewahren im Verlauf weniger Tage schmutzig braun.

³⁾ J. Amer. chem. Soc. 82, 3971 (1960).

PFLEIDERER und SCHÜNDEHÜTTE haben aus dem im Hydrazinrest umsubstituierten 1,3-Dimethyl-4-hydrazino-uracil und salpetriger Säure das 1,3-Dimethyl-4-azido-uracil synthetisiert⁴⁾. Bei unseren Verbindungen ist der Hydrazinrest gegen den Angriff der salpetrigen Säure geschützt; eine Reaktion am N₁ des Hydrazinrestes ist wegen des vinylogenen Systems erschwert. Deshalb ist die Nitrosierung in 5-Stellung möglich.

Experimenteller Teil

Beispiele für die Herstellung substituierter 4-Hydrazino-uracile II
(vgl. Tab. 1)

A. Aus den entsprechenden Chloruracilen

1-Methyl-3-piperidino-4-hydrazino-uracil

10 g (0,04 Mole) 1-Methyl-3-piperidino-4-chlor-uracil werden mit 40 ml Hydrazinhydrat 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und das Rohprodukt (8 g) aus 50 ml Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute 7 g (72% d. Th.), Fp. 212–213° (A).

Versetzt man eine heiße konzentrierte äthanolische Lösung von 1-Methyl-3-piperidino-4-hydrazino-uracil mit einer äthanolischen Lösung von p-Nitrobenzaldehyd und erhitzt kurz zum Sieden, so scheidet sich nach wenigen Minuten p-Nitrobenzaldehyd-[1-methyl-3-piperidino-uracilyl-(4)-]hydrazon in dichten gelben Kristallen aus, die aus der 200fachen Menge Äthanol umkristallisiert werden können. Fp. 289–290°.

C₁₇H₂₀N₆O₄ (372,38) ber.: C 54,83%; H 5,41%;
gef.: C 55,31%; H 5,55%.

1-Methyl-3-dimethylamino-4-(2'-benzylhydrazino)-uracil

4 g (0,02 Mole) 1-Methyl-3-dimethylamino-4-chlor-uracil werden mit 10 g (0,08 Mole) Benzylhydrazin auf freier Flamme vorsichtig erhitzt, bis unter geringer Gasentwicklung allmählich eine zähe Lösung entsteht. Sobald diese sich zu verfärben beginnt, läßt man erkalten, reibt nach einigen Stunden mit Äthanol an, saugt ab und kristallisiert aus 50 ml Äthanol um. Das Produkt (2,5 g) wird nochmals aus 15 ml Äthanol umkristallisiert.

Reinausbeute 2 g (35% d. Th.), Fp. 186–187°.

1,3-Dimethyl-4-(2'-benzylhydrazino)-uracil

8,5 g (0,05 Mole) 1,3-Dimethyl-4-chloruracil⁴⁾ werden mit 24 g (0,2 Mole) Benzylhydrazin wie vorstehend beschrieben vorsichtig bis zur beginnenden Gelbfärbung erhitzt. Es entsteht eine homogene Masse, die nach dem Erkalten mit Äthanol durchgerührt wird. Dabei kristallisiert sie. Das in Äthanol schwer lösliche Produkt braucht nicht umkristallisiert zu werden, sondern wird mit warmem Äthanol gewaschen, bis der Geruch nach Benzylhydrazin

⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. **612**, 162 (1958).

verschwunden ist. Die so gereinigte Substanz schmilzt bei 228 °C und ist nach den Ergebnissen der Verbrennungsanalyse bereits sauber. Der in Tab. 1 angegebene Schmelzpunkt der umkristallisierten Probe ist mit einer Kristallumwandlung verknüpft. Bei 247 °C beobachtet man einen zweiten Schmelzpunkt.

B. Aus den entsprechenden 4-Amino-uracilen

1-Methyl-3-piperidino-4-(2',2'-pentamethylenhydrazino)-uracil

22 g (0,1 Mol) 1-Methyl-3-piperidino-4-amino-uracil werden mit 14 g (0,1 Mol) Pentamethylenhydrazin-hydrochlorid und 15 g (0,15 Mole) Pentamethylenhydrazin im Ölbad auf 150 °C erhitzt. Nach einer Stunde ist alles gelöst. Man erhitzt noch 4 Stunden weiter, läßt erkalten und kristallisiert aus 120 ml 50proz. wäßrigem Methanol mit Kohle um. Ausbeute 18 g (60% d. Th.), mit einem Schmelzpunkt um 170°. Ein sauberes, bei 180–181° scharf schmelzendes Produkt erhält man durch eine weitere Umkristallisation aus der 1000fachen Menge Wasser.

1-Methyl-3-dimethylamino-4-(2',2'-pentamethylenhydrazino)-uracil

wird in gleicher Weise hergestellt. Bei einem 0,1 molaren Ansatz wird nach dem Erkalten das Rohprodukt aus 1 l Wasser umkristallisiert. Ausbeute 9,5 g (35% d. Th.), glänzende Nadeln vom Fp. 161–162 °C.

1,3-Dimethyl-4-(2'-benzylhydrazino)-uracil

8 g (0,05 Mole) 1,3-Dimethyl-4-amino-uracil werden mit 8 g (0,05 Mole) salzsaurem Benzylhydrazin und 24 g Benzylhydrazin (Kp. 135°) (0,2 Mole) 3 Stunden auf 140–150° Badtemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten erhält man ein festes gelbbraunes Reaktionsprodukt, das sich in einem Liter siedendem Äthanol vollständig löst. Aus der Lösung kristallisieren 10 g (77% d. Th.) vom Fp. 229°, der wieder mit einer Kristallumwandlung verknüpft ist (s. o.). Zur Umkristallisation dieser 10 g benötigt man nun 2 l Äthanol und erhält eine Reinausbeute von 7 g (55% d. Th.).

1,3-disubstituierte 4-(2',2'-Pentamethylenhydrazino)-5-nitroso-uracile

Vgl. Tab. 2

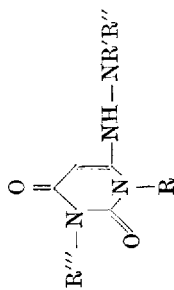
Beispiel: 1-Methyl-3-piperidino-4-(2',2'-pentamethylenhydrazino)-5-nitroso-uracil.

6 g (0,03 Mole) 1-Methyl-3-piperidino-4-(2',2'-pentamethylenhydrazino)-uracil werden in 20 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird mit 3 ml (0,03 Mole) Isoamylnitrit und 2 Tropfen konzentrierter Salzsäure versetzt. Die dicke gelbe Fällung wird alsbald abgesaugt, mit Äthanol gründlich gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Ausbeute 3 g (45% d. Th.), Fp. 125 °C (Zers.).

Die äthanolische Lösung färbt sich beim Erwärmen dunkelrot, und die Substanz ist nicht umkristallisierbar.

Die in Tab. 2 gegebenen Werte der Verbrennungsanalyse betreffen die gründlich gewaschenen Rohprodukte.

Tabelle 1
 Substituierte 4-Hydrazino-uracile (II)

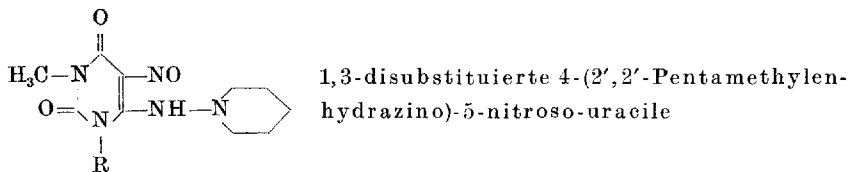


R'''	R	NR'R''	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp. °C	in	Löslichkeit		ber. Analysenwerte				Hergest. nach Verf.
							b. Sie-det.	bei Z. T.	C	H	N		
H	H	N(C ₅ H ₁₀)	C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₂	210,23	303—04	W	1:150	1:350	51,42	6,71	26,65	B	
H	N(CH ₃) ₂	N(<i>i</i> -but) ₂	C ₁₅ H ₂₉ N ₅ O ₂	311,32	152—54	50% A	1:50	1:250	57,87	9,39	22,50	B	
CH ₃	CH ₃	N(CH ₃) ₂	C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	198,23	218—19	A	1:10	1:50	48,48	7,11	28,27	A	
CH ₃	CH ₃	N(C ₅ H ₁₀)	C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂	238,20	213—14	W	1:120	1:300	55,43	7,62	28,52	B	
CH ₃	CH ₃	N(<i>i</i> -but) ₂	C ₁₄ H ₂₆ N ₅ O ₂	282,38	181—82	50% A	1:10	1:40	59,55	9,28	19,84	B	
CH ₃	CH ₃	NHCH ₃ · C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₂	260,29	229—31	A	1:200	1:800	59,98	6,20	21,53	A	
CH ₃	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂	274,32	161—63	A	1:25	1:80	61,29	6,61	20,43	A	
CH ₃	N(CH ₃) ₂	N(C ₅ H ₁₀)	C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₂	267,33	160—62	W A	1:150 1:2	1:300 1:4	53,91	7,92	26,20	B	
									53,85	8,15	26,25		

Tabelle 1 (Fortsetzung)

R'''	R	NR'R''	Bruttoformel	Mol-Gew.	Fp. °C	in	Löslichkeit		ber. gef. werte	Analysen-werte		Hergest. nach Verf.
							b. Sie-det.	bei Z. T.		C	H	
CH ₃	N(CH ₃) ₂	NHC ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	275,31	205—07	A	1:8	1:50	56,71 56,98	6,22 6,47	25,44 25,65	B
CH ₃	N(CH ₃) ₂	NH · CH ₂ · C ₆ H ₅	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₂	289,34	186—87	A	1:5	1:30	58,11 58,01	6,62 6,98	24,21 24,16	A
CH ₃	N(C ₅ H ₁₀)	NH ₂	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	239,28	212—13	A	1:7	1:50	50,20 50,48	7,16 7,12	29,27	A
CH ₃	N(C ₅ H ₁₀)	N(C ₅ H ₁₀)	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ O ₂	307,39	180—81	W	1:1000	1:2000	58,61 58,92	8,20 8,21	22,79 23,04	B
CH ₃	N(C ₅ H ₁₀)	NHCH ₂ · C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	329,31	167—68	A	1:3 1:2,5	1:10 1:6	62,00 62,02	7,03 7,20	21,26 21,42	A

Tabelle 2



R	Bruttoformel	Mol-Gew.	Fp. °C	ber. Analysenwerte gef.		
				C	H	N
CH ₃	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₃	267,29	120° (Z)	49,43	6,41	26,20
				49,44	6,53	26,87
N(CH ₃) ₂	C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₃	296,33	115° (Z)	48,64	6,80	28,36
				48,52	6,80	28,42
N(C ₅ H ₁₀)	C ₁₅ H ₂₄ N ₆ O ₃	336,39	125° (Z)	53,56	7,19	24,98
				53,20	7,27	24,99

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt worden. Für die Verbrennungsanalysen danken wir Frl. Dipl.-Chem. E. BEUTLER.

Dresden, VEB Arzneimittelwerk, Forschungsabteilung 1.

Bei der Redaktion eingegangen am 16. Februar 1965.