

Über N-Aminoderivate des Uracils. V

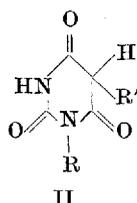
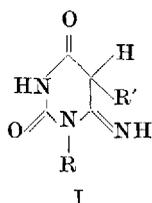
Von H.-G. KAZMIROWSKI, G. DIETZ und E. CARSTENS

Inhaltsübersicht

Bei der Kondensation 1,1-disubstituierter Semicarbazide mit alkylsubstituierten Cyanessigsäureestern entstehen 3-Dialkylamino-4-amino-5-alkyl-uracile, mit alkylsubstituierten Malonestern entstehen N-Dialkylamino-5-alkylbarbitursäuren, mit Äthoxymethylenmalonester 1-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäureester, die zu den entsprechenden 1-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäuren verseift werden können.

In einer früheren Arbeit berichteten wir über die Kondensation 1,1-disubstituierter Semicarbazide mit Cyanessigsäureäthylester zu 3-Dialkylamino-4-amino-uracilen Ia¹⁾. Wir haben nun 1,1-disubstituierte Semicarbazide mit alkylsubstituierten Cyanessigsäureestern, alkylsubstituierten Malonestern sowie mit Äthoxymethylenmalonester umgesetzt und die erhaltenen Kondensationsprodukte untersucht.

1. Die bei der Kondensation mit Methyl- oder Äthylcyanessigsäureäthylester in Gegenwart von Natriumäthylat erhaltenen 3-Dialkylamino-4-amino-5-alkyl-uracile Ib schließen sich in ihren Eigenschaften eng an die früher beschriebenen in 5-Stellung unsubstituierten Uracilderivate Ia an, insbesondere zeigen sie im UV-Bereich auch das gleiche optische Verhalten. Sie kristallisieren aus Wasser oder Äthanol zumeist in farblosen Nadeln, sind in kaltem Wasser wenig löslich, aber gut löslich in wäßrigen Alkalien, aus denen sie mit Säuren wieder gefällt werden. Sie sind am N-Atom 1 alkylierbar; dabei geht die Alkalilöslichkeit verloren.



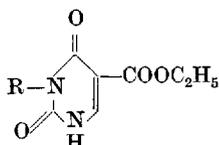
R = N(CH₃)₂, N(C₅H₁₀), N(C₄H₈O)

a) R' = H b) R' = CH₃, C₂H₅

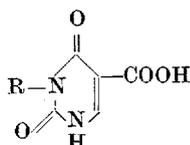
¹⁾ H.-G. KAZMIROWSKI, G. DIETZ u. E. CARSTENS, J. prakt. Chem. (4) 19, 150 (1963).

2. Bei der Umsetzung der Semicarbazide mit Methyl- oder Äthylmalonsäurediäthylester erhielten wir im Einklang mit früheren Ergebnissen 5-alkylsubstituierte N-Dialkylaminobarbitursäuren II b²⁾. Diese sind in Wasser leichter löslich als die entsprechend substituierten Aminouracile Ib, und ihre Konstitution ist eindeutig, weil in den Barbitursäuren die beiden Ring-Stickstoffatome gleichwertig sind.

3. Um zu N-Dialkylaminouracil-carbonsäuren zu gelangen, kondensierten wir 1,1-disubstituierte Semicarbazide mit Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester. Die über die Zwischenstufe der Semicarbazido-methylenmalonester entstehenden N-Dialkylaminouracil-5-carbonsäureäthylester III kristallisieren aus Wasser in farblosen Nadeln und werden durch heiße Salzsäure zu den entsprechenden Carbonsäuren IV verseift. In Chloressigsäure und kalter 1n-Natronlauge sind die Ester beständig, dagegen nicht in heißer Alkalilauge; das ist bei der Aufarbeitung der Kondensationsprodukte zu beachten. Die N-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäuren IV kristallisieren aus Wasser zum Teil mit Kristallwasser und schmelzen unter Decarboxylierung.



III



IV

R = a) N(CH₃)₂, b) N(C₃H₁₀), c) N(C₄H₉O)

Im Uracilring sind die Ring-Stickstoffatome nicht gleichwertig, so daß die Konstitution der Reaktionsprodukte III geklärt werden muß. Tab. 1 enthält die UV-Daten von IIIb, IVc und Uracil-5-carbonsäure³⁾. Man erkennt, daß bei allen drei Verbindungen beim Übergang ins alkalische Medium die UV-Absorptionsbande bathochrom verschoben wird.

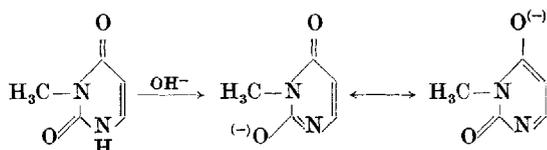
Tabelle 1

| Substanz | sauer | | alkalisch | |
|----------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | λ_{\max} [nm] | lg ϵ max | λ_{\max} [nm] | lg ϵ max |
| IIIb | 271 | 4,02 | 240 | 4,08 |
| | | | 292 | 4,17 |
| IVc | 272 | 4,00 | 232 | 3,99 |
| | | | 292 | 4,14 |
| Uracil-5-carbonsäure | 270 | 4,05 | 232 | 4,02 |
| | | | 290 | 4,11 |

²⁾ B. DANIELSSON u. I. ARVIDSON, Svensk farm. tid **67**, 173 (1963).

³⁾ M. M. STIMSON, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1470 (1949).

Nach Untersuchungen von NAKANISHI⁴⁾ unterscheiden sich die UV-Absorptionsbanden des Neutramoleküls und des Anions von 3-Methyl-uracil nur wenig, während die Bande des Anions von 1-Methyl-uracil wegen der kanonischen Strukturen



ebenso wie beim unsubstituierten Uracil stark bathochrom verschoben ist.

In Tab. 2 sind die Absorptionsmaxima für Neutramolekül und Anion von IVc und seinem Decarboxylierungsprodukt mit denen von Vergleichsverbindungen und den Verschiebungen zusammengestellt.

Tabelle 2

| Substanz | Neutramolekül $\lambda_{\max}[\text{nm}]$ | Anion $\lambda_{\max}[\text{nm}]$ | $\Delta\lambda[\text{nm}]$ |
|----------------------|--|--------------------------------------|----------------------------|
| IVc | 270 | 292 | +22 |
| Uracil-5-carbonsäure | 270 | 290 | +20 |
| IVc decarboxyliert | 261 | 287 | +26 |
| Uracil | 260 | 286 | +26 |
| 1-Methyluracil | 259 | 284 | +25 |
| 3-Methyluracil | 268 | 266 | - 2 |

Aus den optischen Untersuchungen folgt, daß die 1,1-disubstituierten Semicarbazide sich gegenüber Äthoxymethylenmalonester wie monosubstituierte Alkylharnstoffe verhalten⁵⁾: die Äthoxymethylengruppe des Esters reagiert mit der unsubstituierten NH_2 -Gruppe des Semicarbazids, und über die Zwischenstufe der Semicarbazido-methylenmalonester entstehen 1-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäureester.

Experimenteller Teil

3-Dialkylamino-4-amino-5-alkyl-uracile I

Vgl. Tab. 3.

In einer Natriumäthylatlösung aus 4,6 g Natrium (0,2 g-Atom) in 100 ml absolutem Äthanol werden 0,1 Mol 1,1-Dialkylsemicarbazid und 0,1 Mol Alkyleyanessigsäureäthyl-

⁴⁾ K. NAKANISHI u. a., Bull. chem. Soc. Japan **34**, 53 (1961).

⁵⁾ C. W. WHITEHEAD, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4267 (1952).

ester⁶⁾ 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80° gerührt. Danach verdünnt man mit 100 ml Wasser, säuert mit 20 ml konz. Salzsäure an und läßt erkalten.

Die Rohprodukte werden aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert. Die Reinausbeuten liegen zwischen 40 und 50% d. Th.

Tabelle 3

| R | R' | Bruttoformel | MG | Fp. °C | krist. aus | ber./gef. Analysenwerte % | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|--------|---------|------------|---------------------------|------|-------|
| | | | | | | C | H | N |
| N(CH ₃) ₂ | CH ₃ | C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ | 184,21 | 296—299 | Wasser | 45,64 | 6,57 | 30,42 |
| | | | | | | 46,23 | 6,61 | 30,22 |
| N(CH ₃) ₂ | C ₂ H ₅ | C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ | 198,23 | 276—278 | Äthanol | 48,47 | 7,12 | 28,26 |
| | | | | | | 48,49 | 7,05 | 28,69 |
| N(C ₅ H ₁₀)*) | C ₂ H ₅ | C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ | 238,33 | 253—255 | Wasser | 55,43 | 7,62 | 23,52 |
| | | | | | | 55,44 | 7,74 | 23,30 |
| N(C ₄ H ₈ O)**) | CH ₃ | C ₉ H ₁₄ N ₄ O ₃ | 226,24 | 306—308 | Wasser | 47,78 | 6,23 | 24,77 |
| | | | | | | 47,35 | 6,16 | — |
| N(C ₄ H ₈ O) | C ₂ H ₅ | C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ | 240,27 | 292—293 | Äthanol | 49,99 | 6,71 | 23,22 |
| | | | | | | 49,89 | 6,74 | — |

*) Piperidino.

**) Morpholino.

Methylierung von I.

1-Methyl-3-piperidino-4-amino-5-äthyl-uracil

12 g (0,05 Mol) 3-Piperidino-4-amino-5-äthyl-uracil werden in einer Mischung aus 30 ml 2 n-Natronlauge und 100 ml Wasser gelöst. Bei 35—40° läßt man unter Rühren im Verlaufe von 15 Minuten 7 g (0,06 Mol) Dimethylsulfat zutropfen, rührt noch 30 Minuten nach und saugt die Fällung ab. Rohausbeute 9 g = 70% d. Th., leicht löslich in Äthanol, schwer in Wasser, Löslichkeit in 50proz. wäßrigen Äthanol bei Siedetemperatur 1:15, bei Raumtemperatur 1:40. Fp. 209—211 °C.

C₁₂H₂₀N₄O₂ (252,32) ber.: N 22,21%; gef.: 22,32%.

1-Methyl-3-morpholino-4-amino-5-äthyl-uracil

12 g (0,05 Mol) 3-Morpholino-4-amino-5-äthyluracil werden in einer Mischung aus 30 ml 2 n-Natronlauge und 100 ml Wasser gelöst und mit 7 g (0,06 Mol) Dimethylsulfat wie vorstehend beschrieben methyliert. Ausbeute 7 g = 56% d. Th. Löslichkeit in Wasser bei Siedetemperatur 1:25, bei Raumtemperatur 1:50. Fp. 216—218 °C.

C₁₁H₁₈N₄O₃ (254,30) ber.: N 22,03%; gef.: 22,26%.

⁶⁾ K. FREUDENBERG, W. KUHN u. I. BAUMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2389 (1930); I. H. BOOTE u. C. O. WILSON, J. Amer. chem. Soc. **68**, 449 (1946); P. E. GAGNON u. I. L. BOIVIN, Canad. J. Res. [B] **26**, 506 (1948).

N-Dialkylamino-5-alkyl-barbitursäuren II

Vgl. Tab. 4.

In einer Natriumäthylatlösung aus 4,6 g Natrium (0,2 g-Atom) in 100 ml absolutem Äthanol werden 0,1 Mol 1,1-Dialkylsemicarbazid und 0,1 Mol Alkylmalonsäurediäthylester 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80° gerührt. Danach verdünnt man mit 100 ml Wasser und säuert mit 20 ml konz. Salzsäure an. Die N-Dimethylamino-5-methylbarbitursäure ist in Wasser leicht löslich und fällt nicht aus, so daß zu ihrer Isolierung zur Trockne gedampft und der Rückstand mit Äthanol extrahiert werden muß.

Die N-Piperidino-5-methyl-barbitursäure fällt beim Ansäuern der wäßrigen Lösung aus und wird aus der 40fachen Menge Wasser umkristallisiert. Die N-Piperidino-5-äthyl-barbitursäure fällt beim Ansäuern zunächst ölig an, erstarrt aber schnell und wird aus der 25fachen Menge Wasser umkristallisiert. Die Reinausbeuten liegen um 40% d. Th.

Tabelle 4

| R | R' | Bruttoformel | MG | Fp. °C | krist. aus | ber./gef. Analysenwerte % | | |
|------------------------------------|-------------------------------|---|--------|---------|------------|---------------------------|------|-------|
| | | | | | | C | H | N |
| N(CH ₃) ₂ | CH ₃ | C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃ | 185,19 | 145—146 | Wasser | 45,42 | 5,96 | 22,69 |
| | | | | | | 45,58 | 6,14 | 22,43 |
| N(C ₅ H ₁₀) | CH ₃ | C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O ₃ | 225,25 | 192—193 | Wasser | 53,32 | 6,71 | 18,66 |
| | | | | | | 53,64 | 6,63 | 18,97 |
| N(C ₅ H ₁₀) | C ₂ H ₅ | C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ | 239,28 | 145—146 | Wasser | 55,21 | 7,16 | 17,56 |
| | | | | | | 54,80 | 7,20 | 17,71 |

1-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäureäthylester III**1-Dimethylamino-uracil-5-carbonsäureäthylester**

In einer Natriumäthylatlösung aus 12 g Natrium (0,5 g-Atom) in 500 ml absolutem Äthanol werden 52 g (0,5 Mole) 1,1-Dimethylsemicarbazid und 108 g (0,5 Mole) Äthoxymethylenmalonsäurediäthylester⁷⁾ 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 80° gerührt. Danach wird der Alkohol bei etwas verminderten Druck abgezogen, der Rückstand in 250 ml kaltem Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert und mit Salzsäure bis pH 4 angesäuert. Rohausbeute 70 g = 61% d. Th.

Nach dem Umkristallisieren aus der 9fachen Menge siedenden Wassers 46 g = 40% d. Th., ohne Mutterlaugenprodukt. Farblose Kristalle vom Fp. 203—205°C.

C₉H₁₃N₃O₄ (227,23) ber.: C 47,57%; H 5,77%; N 18,49%;
gef.: C 47,47%; H 5,37%; N 18,14%.

1-Piperidino-uracil-5-carbonsäureäthylester

Herstellung analog vorstehender Verbindung.

Rohausbeute 64%, nach dem Umkristallisieren aus der 100fachen Menge Wasser 38% d. Th., ohne Mutterlaugenprodukt. Farblose Nadeln vom Fp. 213—215°C.

C₁₂H₁₇N₃O₄ (267,29) ber.: C 53,92%; H 6,42%; N 15,72%;
gef.: C 53,92%; H 6,45%; N 16,26%.

⁷⁾ Org. Syn. Coll. Vol. 3, 395.

1-Dialkylamino-uracil-5-carbonsäuren IV**1-Dimethylamino-uracil-5-carbonsäure**

11 g (0,05 Mol) 1-Dimethylamino-uracil-5-carbonsäureäthylester werden mit 25 ml konz. Salzsäure erwärmt. Unter Aufschäumen setzt die Reaktion ein, und nach 1/4-stündigem Kochen am Rückfluß hat sich ein fester Bodenkörper gebildet, der nach dem Erkalten abgesaugt, getrocknet und aus 100 ml Äthanol umkristallisiert wird.

Ausbeute 3 g = 30% d. Th.

Fp. 235–243° unter Zersetzung (Decarboxylierung).

$C_7H_9N_3O_4$ (199,17) ber.: C 42,21%; H 4,56%; N 21,10%;
gef.: C 42,65%; H 4,68%; N 21,31%.

1-Piperidino-uracil-5-carbonsäure

6 g (0,02 Mol) 1-Piperidino-uracil-carbonsäureäthylester werden mit 35 ml konz. Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Salzsäure im Vakuum abgezogen und der verbleibende Rückstand aus 100 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 1,2 g = 25% d. Th.

Fp. 227–228°C (Zers.), erweicht ab 216°C.

$C_{10}H_{13}N_3O_4$ (239,24) ber.: C 50,20%; H 5,48%; N 17,57%;
gef.: C 50,50%; H 5,62%; N 18,07%.

1-Morpholino-uracil-5-carbonsäure

10,5 g (0,04 Mol) Morpholino-uracil-carbonsäureäthylester werden mit 40 ml 2 n Natronlauge 2 Stunden auf 70° erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit 2 n-HCl bis pH 6 angesäuert, abgesaugt und aus 125 ml Wasser umkristallisiert.

Ausbeute 4,5 g = 50% d. Th.

Fp. 239–243° (Zers.).

Kristallisiert aus Wasser mit 1 $\frac{1}{2}$ oder $\frac{1}{2}$ Mol H₂O, das jedoch bei 140° in der Trocknispistole abgegeben wird.

$C_9H_{11}N_3O_5$ (241,21) ber.: C 44,81%; H 4,60%; N 17,42%;
gef.: C 45,06%; H 4,68%; N 17,52%.

Decarboxylierung für die spektrophotometrische Untersuchung:

Eine Probe wurde im Reagenzglas bis zur Beendigung der Gasentwicklung erhitzt, der Rückstand mit verdünntem Äthanol aufgenommen und in 0,1 n HCl bzw. 0,1 n NaOH spektrophotometriert.

Für die Verbrennungsanalysen danken wir Fräulein Dipl.-Chem. E. BEUTLER.

Dresden, VEB Arzneimittelwerk, Forschungsabteilung I.

Bei der Redaktion eingegangen am 3. September 1966.