

## N-Aminoderivate des Uracils (1. Mitt.)

Von

**W. Klötzer und M. Herberz**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität  
Innsbruck

(Eingegangen am 29. Juli 1965)

Das N-1-Aminouracil<sup>1</sup> (II) wird auf 2 verschiedenen Wegen erhalten. Es werden einige Aldehydderivate und das Benzophenonderivat dieses cyclischen Semicarbazids dargestellt. Das Na-Salz des Benzylidenderivates von II ist selektiv am N-3 alkylierbar. Das 1-Amino-3-(*n*-butyl)-uracil (XII) wird mit Toluolsulfochlorid oder mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat acyliert. Das 1-Aminouracil (II) und das 1-Amino-3-methyluracil (XI) gaben mit HNO<sub>2</sub> Uracil bzw. 3-Methyluracil und N<sub>2</sub>O. Die Bildung des 3-Methyluracils dient als Strukturbeweis für II. Das 1,3-Diaminouracil tritt beim Umsatz von Uracil mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure als Zweitprodukt neben 1-Aminouracil auf.

N-1-Aminouracil (II) has been obtained in two different ways. Several aldehydes and the benzophenone derivative have been prepared from this cyclic semicarbazide. The sodium salt of the benzylidene derivative of II undergoes selective alkylation at N-3. 1-Amino-3-(*n*-butyl)-uracil can be acylated with toluenesulfonyl chloride or *p*-toluenesulfonyl isocyanate. Reaction of II or 1-amino-3-methyl-uracil (XI) with nitrous acid yielded uracil and 3-methyl-uracil, respectively, and N<sub>2</sub>O. Formation of 3-methyl-uracil confirms the structure of II. 1,3-Diaminouracil has been found to be a byproduct of the reaction between uracil and hydroxylamine-O-sulfonic acid besides II.

In Weiterführung der Synthesen von Kern-N-substituierten Pyrimidin-derivaten<sup>2, 3, 4</sup> sollten die N-Aminoderivate des Uracils dargestellt werden.

<sup>1</sup> Bezifferung nach Chemical Abstracts; vgl. *D. J. Brown*, *The Pyrimidines*, S. 2. Interscience New York 1962.

<sup>2</sup> *W. Klötzer*, *Mh. Chem.* **95**, 265 (1964).

<sup>3</sup> *W. Klötzer*, *Mh. Chem.* **95**, 1729 (1964).

<sup>4</sup> *W. Klötzer*, *Mh. Chem.* **96**, 169, 1721 (1965).

Aus der Uracilreihe ist das 5,6-Dihydroderivat des N-1-Aminouracils<sup>5</sup> bereits beschrieben. Die verwandten N-Aminopyridone wurden ebenfalls schon bearbeitet<sup>6</sup>.

Zur Synthese des 1-Aminouracils (II) wird in Anlehnung an bereits beschriebene Ringschlüsse<sup>3, 4</sup>  $\beta,\beta$ -Diäthoxypropionester mit Benzyliden-semicarbazid in Gegenwart von Na-Äthylat umgesetzt (Vers. 1). Das anfallende 1-Benzalaminouracil (I) wird durch saure Wasserdampfdestillation in II verwandelt (Vers. 2). Eine zweite mit mäßiger Ausbeute verlaufende Synthese für II geht von Uracil aus, das in wäßrig-alkalischer Lösung mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure<sup>7</sup> umgesetzt wird. Beim Schütteln der angesäuerten Reaktionslösung mit Benzaldehyd erhält man ein alkalilösliches und ein alkaliumlösliches Benzalderivat (Vers. 3). Das alkalilösliche Produkt ist identisch mit I, während das zweite das Bisbenzylidenderivat III des 1,3-Diaminouracils vorstellt. III läßt sich durch saure Wasserdampfdestillation in das freie 1,3-Diaminouracil (IV) verwandeln (Vers. 4).

Vom 1-Aminouracil (II) aus werden auf übliche Weise die *Schiffschen* Basen mit Glyoxal (V, Vers. 5), mit p-N'-Methylhydrazinomethylbenzaldehyd<sup>8</sup> (VI, Vers. 6), mit 5-Chlorsalicylaldehyd (VII, Vers. 7) und mit 5-Nitrofurfurol (VIII, Vers. 8) dargestellt. Das Benzophenonderivat IX erhält man durch Schmelzen von II mit überschüssigem Benzophenon in Gegenwart von NH<sub>4</sub>Cl (Vers. 9).

Das 1-Benzalaminouracil (I) gibt ein Na-Salz, welches mit CH<sub>3</sub>J in 1-Benzalaminouracil (I) übergeht (Vers. 10). Die saure Hydrolyse liefert 1-Amino-3-methyluracil (XI, Vers. 11).

Dieselbe Reaktionsfolge mit n-Butyljodid ergibt das 1-Amino-3-(n-butyl)-uracil (XII, Vers. 12). Umsetzung von XII mit p-Toluolsulfonylisocyanat führt zum 1-(N'-p-Tosylureido)-3-(n-butyl)-uracil (XIII, Vers. 13). Die Tosylierung von XII gibt neben geringen Mengen Bis-Tosylderivat XV das 1-(Tosylamino)-3-(n-butyl)-uracil (XIV). XV ist durch alkalische Hydrolyse in XIV umwandelbar (Vers. 14).

Die Behandlung des 1-Aminouracils (II) mit NaNO<sub>2</sub> in Eisessig liefert Uracil. Das entweichende Gas wird IR-spektroskopisch als N<sub>2</sub>O identifiziert (Vers. 15). Beim beschriebenen, verwandten Umsatz von N-Aminophthalimid mit HNO<sub>2</sub><sup>9</sup> wird ebenfalls die Aminogruppe unter Bildung von Phthalimid eliminiert, jedoch wurde das gasförmige Reaktionsprodukt nicht identifiziert.

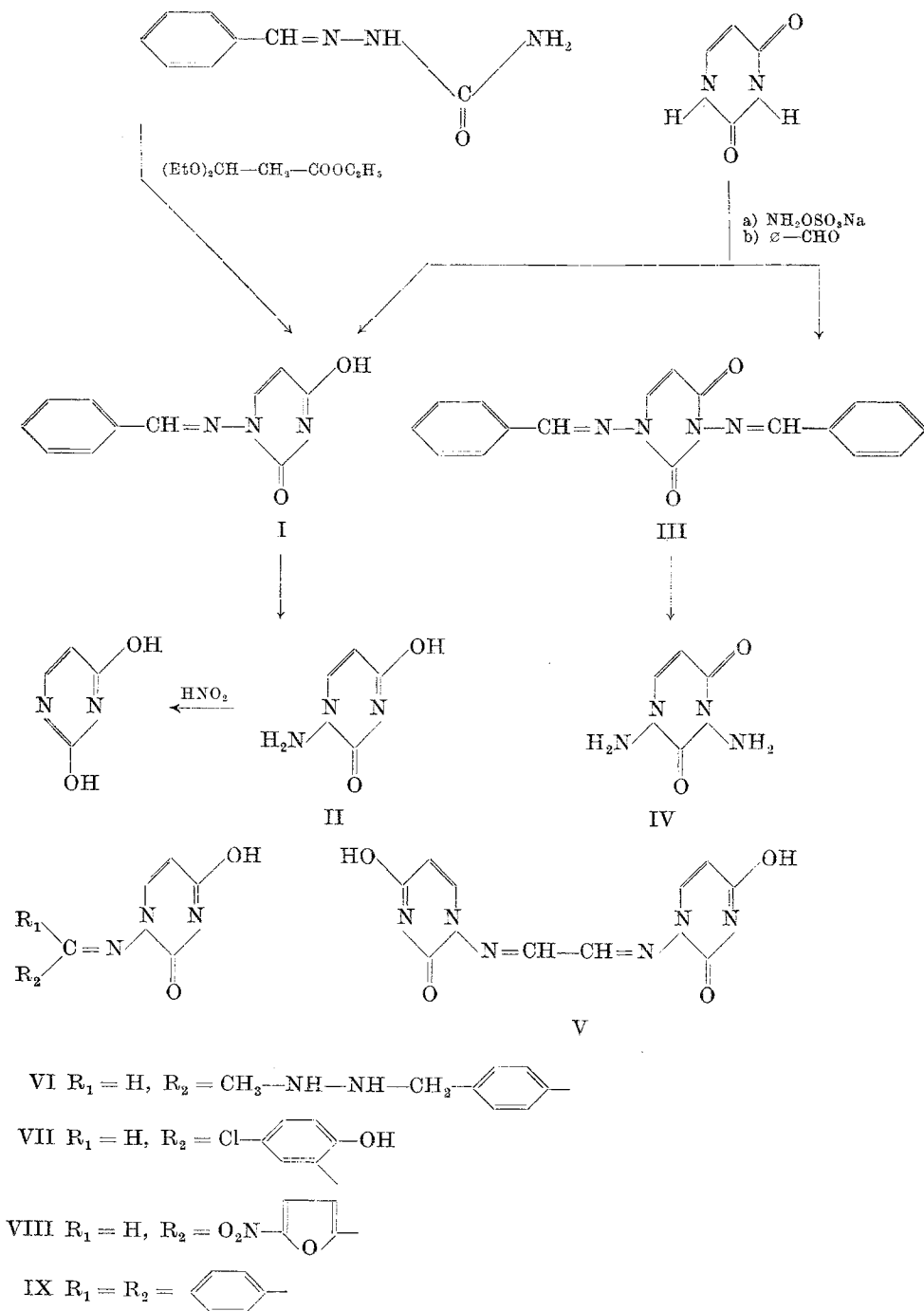
<sup>5</sup> D. Jock, J. med. pharm. Chem. **3**, 253 (1961).

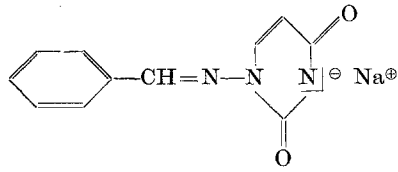
<sup>6</sup> K. Hoegerle und H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta **39**, 1203 (1956).

<sup>7</sup> F. Sommer, O. Schulz und M. Nassau, Z. anorg. Chem. **147**, 142 (1925).

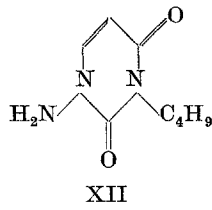
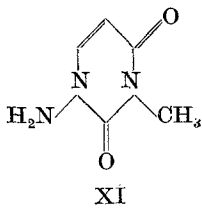
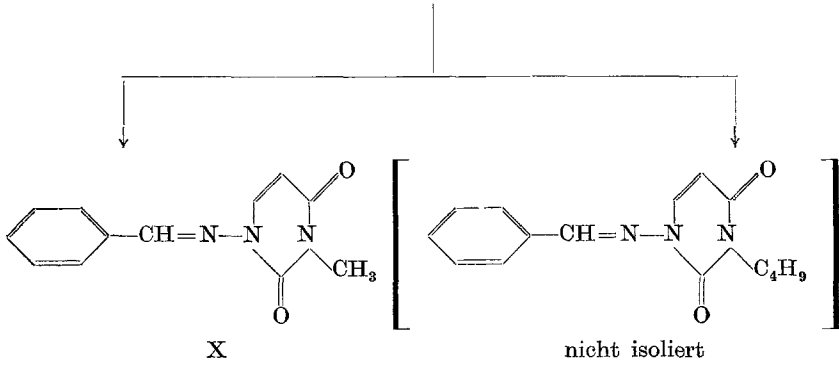
<sup>8</sup> Der Aldehyd wurde uns freundlicherweise von der Firma Hoffmann-La Roche AG., Basel, zur Verfügung gestellt.

<sup>9</sup> H. Drew und H. Hatt, J. chem. Soc. [London] **1937**, 16.

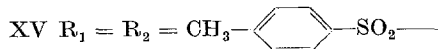
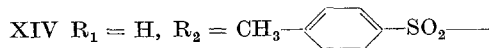
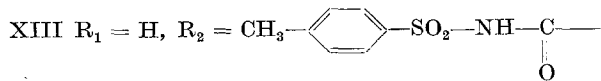
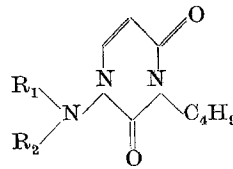
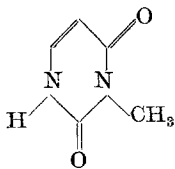




Na-Salz von I



Vers. 16



Das 1-Amino-3-methyluracil (XI) gibt beim Behandeln mit  $\text{HNO}_2$  in gleicher Weise 3-Methyluracil (Vers. 16). Die Identifizierung mit einem Präparat anderer Provenienz<sup>10</sup> stellt gleichzeitig einen Struktur-beweis für das 1-Aminouracil vor.

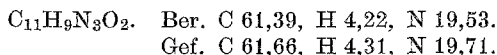
Die Analysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, danken wir für materielle Förderung.

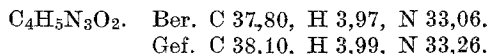
Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider danken wir für den Vorschlag, N-Aminouracile zu untersuchen.

### Experimenteller Teil

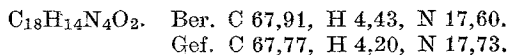
*Versuch 1:* Eine Lösung von 5,0 g Na in 300 ml absol. Alkohol wird mit 32 g Benzaldehyd-semicarbazon und 38 g  $\beta,\beta$ -Diäthoxypropionsäureäthylester versetzt und 16 Stdn. rückflußerhitzt, wobei nach vorübergehender Lösung wieder Fällung eintritt. Der auf 0° gekühlte Ansatz wird filtriert. Der Rückstand (40 g Na-Salz von I) wird in 300 ml Wasser gelöst, filtriert und mit Essigsäure angesäuert, wobei 30 g 1-Benzalaminouracil (I) kristallisieren. Aus 50proz. Alkohol 24 g I vom Schmp. 224—225°.



*Versuch 2:* In eine Suspension von 11,5 g I in 60 ml 1,5*n*-HCl wird am absteigenden Kühler solange  $\text{H}_2\text{O}$ -Dampf eingeleitet, bis kein Benzaldehyd mehr entweicht (ca. 1 Stde.). Die salzsaure Lösung wird mit konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$  neutralisiert, wobei 6,1 g 1-Aminouracil (II), Schmp. 238—241°, kristallisieren. (Aus  $\text{H}_2\text{O}$  Schmp. 244—245°). Tollensreaktion positiv.



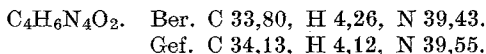
*Versuch 3:* Eine Lösung von 11,2 g Uracil in 150 ml 2*n*-NaOH wird bei 20° mit einer eisgekühlten Lösung von 15 g Hydroxylamin-O-sulfonsäure<sup>7</sup> in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in 2 Portionen versetzt. Unter Gelbfärbung tritt Temperaturerhöhung auf 35° ein. Man läßt 7 Stdn. bei 20° stehen und säuert mit verd. HCl eben an. Nach 12 Stdn. wird von 4 g regen. Uracil filtriert. Das saure Filtrat wird mit einer Lösung von 10 ml Benzaldehyd in 70 ml Äther 2 Stdn. geschüttelt und dann filtriert. Das Kristallisat (5,5 g) wird mit 20 ml *n*-NaOH 10 min. geschüttelt, filtriert und mit 20 ml *n*-NaOH nachgewaschen. Als Rückstand bleiben 2,0 g 1,3-Dibenzalaminouracil (III) vom Schmp. 156—158° (aus 80proz. Alkohol: Schmp. 158°).



Das alkalische Filtrat gibt beim Ansäuern mit Essigsäure 2,4 g 1-Benzalaminouracil (I) vom Schmp. 224°. Die Mischprobe mit I aus Vers. 1 ergibt Identität.

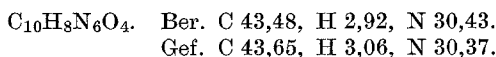
<sup>10</sup> C. Whitehead, J. Am. Chem. Soc. 74, 4267 (1952).

*Versuch 4:* 2,6 g III werden in 10 ml 1,5*n*-HCl suspendiert und wie in Vers. 2 bis zum Aufhören der Benzaldehydentwicklung mit H<sub>2</sub>O-Dampf behandelt (ca. 20 min.). Die salzsaure Lösung wird mit NH<sub>4</sub>OH neutralisiert und i. Vak. zur Trockne gebracht. Der im Exsiccator scharf getrocknete Rückstand wird 3mal mit je 30 ml absol. Alkohol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate hinterlassen 1,0 g 1,3-Diaminouracil (IV) vom Schmp. 185°. (Aus Essigester Schmp. 185—186°). *Tollens*reaktion positiv.



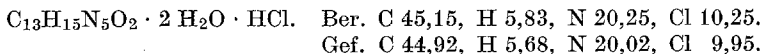
Beim Schütteln von IV mit Benzaldehyd in verd. HCl erhält man die Bisbenzalverbindung III zurück. Die Behandlung von IV mit NaNO<sub>2</sub> in salzsaurer Lösung gibt Uracil.

*Versuch 5:* 2,7 g Bisulfitverbindung des Glyoxals werden in 20 ml H<sub>2</sub>O suspendiert, mit 4 ml 15proz. HCl bis zur Lösung erwärmt, mit einer Lösung von 2,54 g N-1-Aminouracil (II) in 40 ml heißem Wasser versetzt und 2 Stdn. rückflußgekocht. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit Wasser gut gewaschen, wobei man 1,9 g Glyoxyliden-bis-1-aminouracil (V) vom Schmp. 315—320° erhält. V ist in verd. NaOH leicht löslich.



*Versuch 6:* 12 g p-(N'-Methyl-N,N'-diacetyl)-hydrazinomethylbenzaldehyd<sup>8</sup> werden in Stickstoffatmosphäre mit 120 ml 2*n*-HCl 2 Stdn. rückflußerhitzt, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand über KOH im Exsiccator getrocknet.

Das erhaltene Hydrochlorid wird in 50 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit einer Lösung von 6,8 g II in 120 ml warmem Wasser versetzt und unter N<sub>2</sub> 4 Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten filtriert man von 14 g N<sub>1</sub>-(p-N'-Methylhydrazinomethylbenzyliden)-aminouracil-hydrochlorid (VI) vom Zersp. 225—230°. Die Verbindung läßt sich durch Lösen in H<sub>2</sub>O und Fällen mit Alkohol reinigen, Zersp. 227—232°.

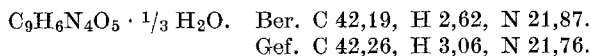


Die Verbindung zeigt unter Paraffinöl bei 120° Wasserabspaltung.

*Versuch 7:* Beim Vereinigen einer alkohol. Lösung von 5-Chlor-salicylaldehyd mit einer warmen wäßrigen Lösung von II, Ansäuern mit HCl und Verdünnen mit Wasser erhält man das 5-Chlorsalicyliden-1-aminouracil (VII) vom Schmp. 294—297° (aus 50proz. Essigsäure).



*Versuch 8:* Zu einer sauren wäßrigen Lösung von 5-Nitrofurfurol (hergestellt durch salzsaure Hydrolyse des 5-Nitrofurfurol-diacetats) wird eine wäßrige Lösung von II gegeben, wobei das bei 268—269° schmelzende 5-Nitrofurfuryliden-1-aminouracil (VIII) kristallisiert.



*Versuch 9:* Eine Mischung von 5 g Benzophenon, 1,27 g II und 60 mg NH<sub>4</sub>Cl wird 20 Stdn. auf 200° (Bad) erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit Äther digeriert, wobei 2,25 g rohes Benzophenonderivat des 1-Aminouracils

(IX) ungelöst bleiben. Nach Umlösen aus Alkohol erhält man 1,6 g IX vom Schmp. 225—226°.

$C_{17}H_{13}N_3O_2$ . Ber. C 70,09, H 4,50, N 14,43.  
Gef. C 70,28, H 4,25, N 14,43.

*Versuch 10:* Zur Gewinnung des Na-Salzes von I werden 1,6 g NaOH in 15 ml Wasser gelöst, mit 8,6 g I versetzt und die Lösung mit 100 ml Alkohol, dann mit 250 ml Äther verdünnt (7,7 g Salz). 2,4 g des getrockneten Salzes werden in 30 ml Alkohol suspendiert, mit 0,93 ml Methyljodid versetzt und 2½ Stdn. rückflußerhitzt. Nach der Herstellung des Trockenrestes i. Vak. wird mit Wasser digeriert und filtriert, wobei man 2,0 g 1-Benzalmino-3-methyluracil (X) vom Schmp. 117—120° erhält. (Aus 20proz. Alkohol Schmp. 119—121°).

$C_{12}H_{11}N_3O_2$ . Ber. N 18,33. Gef. N 18,54.

*Versuch 11:* Eine Suspension von 1,25 g X in 10 ml 0,5*n*-HCl wird, wie in Vers. 2 angegeben, mit Wasserdampf behandelt. Die saure Lösung wird mit  $K_2CO_3$  eben alkalisiert, im Vak. zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Essigester mehrmals ausgekocht. Die vereinigten Filtrate hinterlassen 0,59 g 1-Amino-3-methyluracil (XI) vom Schmp. 155—157°. (Aus Essigester 158—159°).

$C_5H_7N_3O_2$ . Ber. N 29,78. Gef. N 29,60.

*Versuch 12:* Eine Suspension von 7,2 g Na-Salz von I (s. Vers. 10) in 60 ml Alkohol wird mit 5,1 ml *n*-Butyljodid versetzt und 21 Stdn. rückflußerhitzt. Dann wird i. Vak. der Eindampfrest hergestellt, der ölige Rückstand in Äther gelöst und mit verd. NaOH ausgeschüttelt. Die gewaschene, getrocknete Ätherlösung hinterläßt 6,2 g 1-Benzalmino-3-(*n*-butyl)-uracil. Die rohe Verbindung wird mit 25 ml 2*n*-HCl versetzt und mit Wasserdampf behandelt, bis die Benzaldehydentwicklung aufhört. Die HCl-saure Lösung wird mit  $NH_4OH$  alkalisiert und mehrmals ausgeäthert. Die getrocknete Ätherlösung gibt mit Äther/HCl 3,5 g Hydrochlorid von XII. Das daraus hergestellte freie 1-Amino-3-(*n*-butyl)-uracil (XII) wird im Kugelrohr destilliert. Sdp.<sub>0,001</sub> 115—120°, Schmp. 69—71° (2,7 g).

$C_8H_{13}N_3O_2$ . Ber. C 52,44, H 7,15, N 22,94.  
Gef. C 52,63, H 7,06, N 22,92.

*Versuch 13:* 11 g Hydrochlorid von XII werden in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit  $K_2CO_3$  übersättigt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Von der getrockneten benzol. Lösung werden ca. 25% des Volumens zur völligen Entwässerung abdestilliert. Der Rest wird mit 10 g *p*-Toluolsulfonyl-isocyanat versetzt und 14 Stdn. geschüttelt. Die Filtration ergibt 17 g 1-(*N'*-*p*-Tosylureido)-3-(*n*-butyl)-uracil (XIII). Aus Benzol/Chloroform Schmp. 158—160°, Umwandlung bei 125°.

$C_{16}H_{20}N_4O_5S$ . Ber. C 50,51, H 5,30, N 14,73, S 8,43.  
Gef. C 50,67, H 5,27, N 14,51, S 8,27.

Die Verbindung ist in verd.  $NaHCO_3$  gut löslich und stabil in 0,1*n*-NaOH bei 2stdg. Erhitzen auf 90—100°. Beim 3stdg. Kochen mit Alkohol wird XIII jedoch unter Bildung von 1-Amino-3-(*n*-butyl)uracil (XII) und *p*-Toluolsulfonylurethan zerlegt.

*Versuch 14:* 8,6 g XII in 50 ml absol. Pyridin werden unter Kühlung mit 10 g *p*-Toluolsulfochlorid versetzt, der Ansatz 20 Stdn. bei 20° belassen und

dann i. Vak. bei 60° eingengt. Der Rückstand wird mit kalter verd. HCl versetzt und filtriert. Das Rohprodukt wird mit verd. NH<sub>4</sub>OH digeriert, wobei bis auf 1 g 1-(Bistosylamino)-3-(n-butyl)-uracil (XV) alles in Lösung geht. (Schmp. 201—202° aus 50proz. Alkohol).

C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>. Ber. S 13,04. Gef. S 12,91.

Beim 5stdg. Rückflußkochen von XV in 0,5*n*-wäßrig-alkohol. NaOH, Abziehen des Alkohols und Ansäuern erhält man 89% d. Th. an XIV.

Das oben erwähnte ammoniakal. Filtrat wird mit HCl angesäuert, wobei 12,5 g 1-(*p*-Tosylamino)-3-(n-butyl)-uracil (XIV) vom Schmp. 152—154° kristallisieren. (Aus 50proz. Alkohol Schmp. 153—154°).

Die Verbindung ist gut in verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> löslich, langsam in verd. NaHCO<sub>3</sub>.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Ber. N 12,46, S 9,50. Gef. N 12,28, S 9,45.

*Versuch 15:* Eine Suspension von 1,27 g II in 15 ml Eisessig wird im Stickstoffstrom mit 0,69 g NaNO<sub>2</sub> in wenig Wasser versetzt. Das entweichende Gas wird in einer mit flüssigem N<sub>2</sub> gekühlten Falle kondensiert. Die IR-spektroskopische Untersuchung des Kondensates ergibt die für N<sub>2</sub>O charakteristischen Banden<sup>11</sup> bei 1275 cm<sup>-1</sup>, 1295 cm<sup>-1</sup> und 2250 cm<sup>-1</sup>.

Nach Verdünnen der Eisessiglösung mit Wasser erhält man 0,99 g (88% d. Th.) Uracil vom Schmp. 335° (Zers.).

*Versuch 16:* Die Suspension von 0,71 g 1-Amino-3-methyluracil (XI) in 10 ml Eisessig wird mit einer konz. wäßriger Lösung von 0,35 g NaNO<sub>2</sub> versetzt und bis zum Aufhören der Gasentwicklung bei 20° belassen. Der i. Vak. hergestellte Eindampfrest wird gut getrocknet und mit Essigester ausgekocht. Aus der eingeeengten Essigesterlösung kristallisieren 0,35 g N-3-Methyluracil vom Schmp. 176—177°. Die Mischprobe mit einem Präparat anderer Herkunft<sup>10</sup> ergibt keine Depression.

<sup>11</sup> E. Saier und A. Pozejsky, Anal. Chem. **26**, 1079 (1954).