

## N-Aminoderivate des Uracils, 2. Mitt.:<sup>1</sup>

### N-3-Aminouracil

Von

**W. Klötzer**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der  
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 20. Mai 1966)

Die Aminierung von Uracil mit  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$  gibt neben dem bereits beschriebenen N-1-Aminouracil und dem N-1, N-3-Diaminouracil auch das N-3-Aminouracil (4). 4 wird außerdem strukturbeweisend durch Cyclisierung der N-1-geschützten N-2-Carbomethoxyaminoacrylhydrazide (2, 2a, 5) und darauffolgende Entfernung der Schutzgruppen erhalten. Die Methylierung des 3-Aminouracils mit  $\text{CH}_3\text{N}_2$  führt zum N-1-Methyl-N-3-aminouracil (7), welches mit  $\text{HNO}_2$  das 1-Methyluracil ergibt.

Bei der Reaktion von Uracil mit  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$  in alkalischer Lösung entstehen, wie bereits beschrieben<sup>1</sup>, das N-1-Aminouracil und das N-1, N-3-Diaminouracil. Beide Verbindungen lassen sich aus der angesäuerten Reaktionslösung als Benzalderivate isolieren. Die neuerdings vorgenommene Aufarbeitung der Mutterlaugen ergab als weiteres, leicht wasserlösliches Aminierungsprodukt, welches unter den angewandten Bedingungen kein Benzalderivat gibt, das N-3-Aminouracil (4, Vers. 1).

Für eine ergiebige und strukturbeweisende Synthese von 3-Aminouracil wird die  $\beta$ -Carbomethoxyaminoacrylsäure (1), welche sich auch zur Synthese anderer N-3-subst. Uracile eignete<sup>2</sup>, als Ausgangsmaterial gewählt.

Durch Umsetzung von Carbobenzoxyhydrazid mit dem nur in Lösung erhaltenen Säurechlorid von 1 erhält man die beiden stereoisomeren Bishydrazide, 2 vom Schmp. 166° und 2a vom Schmp. 220°, wobei das tieferschmelzende, vermutliche *cis*-Derivat<sup>3</sup> (2) das Hauptprodukt vor-

<sup>1</sup> W. Klötzer und M. Herberz, Mh. Chem. **96**, 1731 (1965).

<sup>2</sup> W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 1729 (1964).

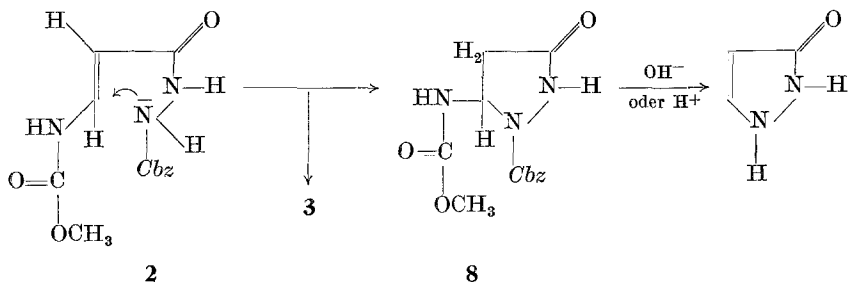
<sup>3</sup> In Analogie zu den stereoisomeren Carbomethoxyaminoacrylamiden, W. Klötzer, Mh. Chem. **96**, 169 (1965).

stellt (Vers. 2). Zu der mit Na-Äthylat erfolgenden Cyclisierung der Bishydrazide **2** und **2a** kann das Isomerengemisch eingesetzt werden, wobei das gesuchte in Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung lösliche N-3-Carbobenzoxyaminouracil (**3**) und als Nebenprodukt das NaHCO<sub>3</sub>-lösliche Pyrazolidinon-derivat **8** entsteht (Vers. 3).

Das rein isolierte höherschmelzende Bishydrazid **2a**, welchem vermutlich die *trans*-Struktur zukommt, liefert bei der Cyclisierung das N-3-Carbobenzoxyaminouracil (**3**) in etwas schlechterer Ausbeute als das Isomerengemisch (Vers. 4).

**3** kann sowohl mit HBr/Eisessig als auch durch katalytische Hydrierung in neutraler alkoholischer Lösung in das N-3-Aminouracil (**4**) übergeführt werden (Vers. 5 und 6). Wie beim 1-Aminouracil<sup>1</sup> erhält man auch bei der Behandlung von **4** mit HONO unter Entaminierung Uracil. Die *Tollens*-reaktion von **4** ist im Gegensatz zu der des 1-Isomeren<sup>1</sup> sehr undeutlich (Vers. 5) und auch das instabile Benzalderivat **6** bildet sich im Gegensatz zum 1-Isomeren nur in mäßiger Ausbeute unter genau einzuhaltenden Bedingungen (Vers. 7).

Das Benzalderivat (**6**) des 3-Aminouracils kann auch durch Cyclisierung des aus Benzalhydrazin und β-Carbomethoxyaminoacryloylchlorid entstehenden Hydrazids (**5**) erhalten werden (Vers. 8 und 9), wodurch die 6-Ringstruktur für **6** und **4** festgelegt wird. Das 3-Benzalaminouracil (**6**) kann durch H<sub>2</sub>O-Dampf in schwach angesäuerter, wäßriger Lösung in Benzaldehyd und **4** zerlegt werden (Vers. 10).

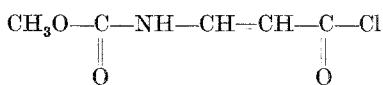
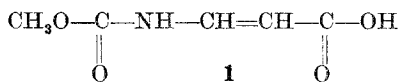


Bei der Umsetzung von **4** mit Diazomethan entsteht das N-1-Methyl-N-3-aminouracil (**7**, Vers. 11), welches mit HNO<sub>2</sub> N-1-Methyluracil<sup>4</sup> ergibt (Vers. 12). Eine zu Identifizierungszwecken durchgeführte, modifizierte Nacharbeitung der Arbeitsvorschrift für N-1-Methyluracil<sup>4</sup> ergab das Zwischenprodukt 5,6-Dihydro-1-methyluracil in stark verbesserter Ausbeute (Vers. 13). Die Nacharbeitung der beschriebenen thermischen HBr-Abspaltung aus 5-Brom-5,6-dihydro-1-methyluracil<sup>4</sup> führte jedoch stets zu bromhaltigen Produkten, die z. T. höhere Schmp. zeigten als das

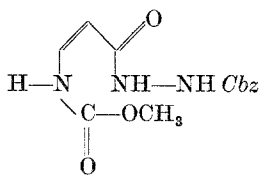
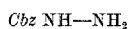
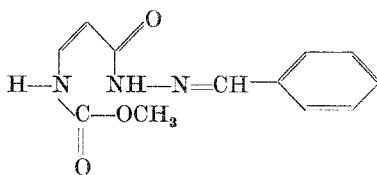
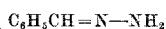
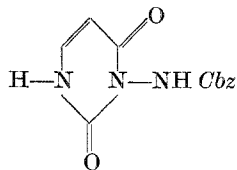
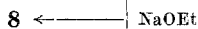
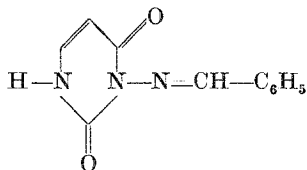
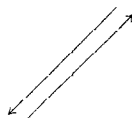
<sup>4</sup> D. J. Brown, E. Hoerger und S. F. Mason, J. chem. Soc. 1955, 216.

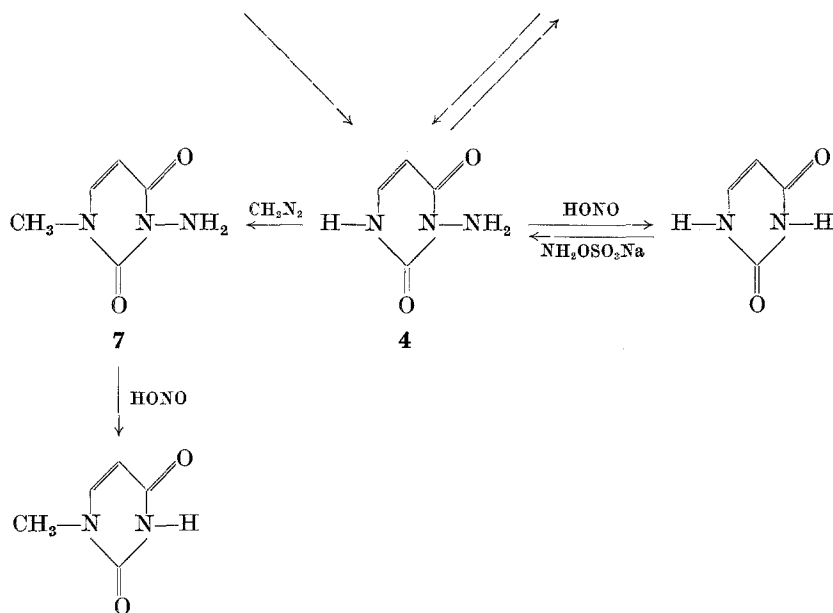
hier erhaltene N-1-Methyluracil (Schmp. 232—233°). Die Dehydrobromierung mit Collidin ergab reines N-1-Methyluracil, welches mit dem hier erhaltenen identisch war (Vers. 14).

## Formelübersicht



(nicht isoliert)

**2, 2a****5****3****6**



Das in Vers. 3 als Nebenprodukt erhaltene, oben erwähnte Pyrazolidinderivat **8** dürfte durch eine parallel zur 6-Ringbildung zu **3** verlaufende Cycloaddition des Hydrazidstickstoffes an die Acryldoppelbindung in **2** entstanden sein.

Folgende Ergebnisse sprechen für die angenommene Struktur von **8**: Die Verbindung gibt eine rotbraune  $\text{FeCl}_3$ -Reaktion, welche für 3-Pyrazolone typisch ist. Die alkalische Hydrolyse gibt neben  $\text{NH}_3$  und  $\text{CO}_2$  das nicht leicht zu isolierende 3-Pyrazolon, welches über sein 4-Nitroso-derivat besser identifiziert wird (Vers. 15). Auch die Behandlung von **8** mit  $\text{HBr}$ /Eisessig liefert neben Benzylbromid 3-Pyrazolon (Vers. 16).

Die Analysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Labor der Universität Wien ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann La-Roche A.G., Basel und Wien, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

### Experimenteller Teil

*Versuch 1*: 23 g Uracil in 300 ml 2*n*-NaOH werden, wie angegeben<sup>1</sup>, mit 30 g  $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$  behandelt. Nach der Abtrennung von Uracil und dem Gemisch der Benzalderivate wird das Filtrat 2mal ausgeäthert, die saure, wäßrige Lösung bei 60° im Vak. zur Trockene verdampft, der Rückstand über festem KOH im Vak. 24 Stdn. getrocknet und dann 1mal mit 100 ml und 1mal mit 50 ml absol. MeOH heiß extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden auf 50 ml eingengt und langsam mit 200 ml Äther versetzt, wonach über Nacht Kri-

stallisation eintritt. Die isolierten Kristalle werden in 20 ml H<sub>2</sub>O gelöst, filtriert und mit konz. NH<sub>3</sub> auf pH 7,5 eingestellt. Dabei kristallisieren 2,5 g rohes N-3-Aminouracil (4), Schmp. 190—200°.

Die Mutterlauge wird im Vak. zur Trockene verdampft und der Rückstand mit 80 ml 96proz. Alkohol extrahiert. Nach Filtration und Köhlen erhält man noch 1,0 g rohes 4. Die vereinigten Rohprodukte werden aus 150 ml 96proz. Alkohol umgelöst, wobei man 2,0 g 3-Aminouracil (4), Schmp. 207—209° erhält (Analyse s. Vers. 5). Die Mischprobe mit dem im Vers. 5 erhaltenen (4) ergibt Identität.

*Versuch 2:* 13,2 g β-Carbomethoxyaminoacrylsäure<sup>5</sup> werden in 240 ml Benzol suspendiert, mit 7,2 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt, 75 Min. zum Sieden erhitzt und nach Filtration auf das halbe Volumen (im Vak.) eingengt. Diese Lösung läßt man unter Rühren langsam in eine Lösung von 29,7 g Carbobenzyhydrasid in 350 ml Benzol bei 10—15° eintropfen. Nach weiterem 2stdg. Rühren läßt man 24 Stdn. bei 20° stehen, filtriert vom ausgeschiedenen Niederschlag, wäscht mit Äther, digeriert und filtriert den Filtrückstand mit 150 ml H<sub>2</sub>O nochmals. Aus dem wäbr. Filtrat lassen sich durch Alkalisieren und Ausäthern 11,0 g Carbobenzyhydrasid regenerieren.

Der wasserunlösliche Filtrückstand wird aus 60proz. Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 18 g des Stereomengemisches aus 2 und 2 a, welches nach Vortrocknen und mehrstdg. Trocknen bei 110° zur Cyclisierung (Vers. 3) eingesetzt werden kann.

Das höherschmelzende N-(β-Carbomethoxyamino-acroyl)-N'-Carbobenzyhydrasid (2 a) erhält man durch Digerieren einer gut getrockneten Probe des Isomergemisches mit heißem absol. Alkohol, wobei (2 a) teilweise ungelöst bleibt. Nach nochmaligem Umlösen aus viel Alkohol schmilzt es bei 218 bis 220°.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Ber. N 14,33, OCH<sub>3</sub> 10,58. Gef. N 14,14, OCH<sub>3</sub> 11,07.

Das in großem Überschuß vorhandene tieferschmelzende Isomere (2) erhält man durch 3maliges Umlösen des Isomergemisches aus 80proz. Alkohol rein; Schmp. 165—166°, nach Trocknen bei 110° (Kristallwasser!).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 53,24, H 5,16, N 14,33, OCH<sub>3</sub> 10,58.  
Gef. C 53,31, H 5,09, N 14,45, OCH<sub>3</sub> 10,67.

*Versuch 3:* 12,7 g des, wie angegeben, getrockneten Gemisches von 2 und 2 a werden zu einer Lösung von 1,1 g Na in 80 ml absol. Alkohol gegeben und 2½ Stdn. zum Rückfluß erhitzt (H<sub>2</sub>O-Anschluß); dann wird der Alkohol im Vak. abdestilliert, der Rückstand in 250 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit Tierkohle geschüttelt und filtriert. Das Filtrat wird mit CO<sub>2</sub> auf pH 8 eingestellt, wobei 6,6 g N-3-Carbobenzyaminouracil (3), Schmp. 232°, kristallisieren (62% d. Th.). Zur Analyse wird aus verd. Alkohol umgelöst (Schmp. 232—235°)

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 55,17, H 4,24, N 16,09.  
Gef. C 55,20, H 4,23, N 15,93.

Das oben erhaltene bicarbonat-alkalische Filtrat gibt beim Ansäuern mit CH<sub>3</sub>COOH 2,2 g rohes 1-Carbobenzy-5-carbomethoxy-aminopyrazolidinon-

<sup>5</sup> J. I. Rinckes, Rec. trav. chim. Pays-bas 45, 822 (1926).

(3) (8), Schmp. 160—168°). Zur Analyse wird aus verd. Alkohol umgelöst; Schmp. 165—168°.

$C_{13}H_{15}N_3O_5$ . Ber. C 53,24, H 5,16, N 14,33,  $OCH_3$  10,58.  
Gef. C 53,92, H 5,40, N 14,10,  $OCH_3$  11,27.

8 gibt rotbraune  $FeCl_3$ -Reaktion, die *Tollens*-reaktion ist negativ.

*Versuch 4*: 1,0 g 2 a werden mit 80 mg Na in 10 ml absol. Alkohol 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Der wie im Vers. 3 aufgearbeitete Ansatz ergab 0,34 g N-3-Carbobenzyaminouracil (3, Schmp. 225°). Aus verd. Alkohol 0,3 g, Schmp. 232—235°.

Nach Mischprobe ist die Verbindung identisch mit 3 aus Vers. 3.

*Versuch 5*: 9,2 g 3 werden mit 40 ml Eisessig im Wasserbad erhitzt und mit 45 ml 30proz. HBr/Eisessig versetzt. Unter  $CO_2$ -Entwicklung tritt vorübergehend Lösung ein. Nach 2 Stdn. wird abgekühlt und filtriert. Der mit Äther gewaschene Filtrerrückstand (7 g HBr-Salz, Zers. bei 230—235°) wird in 20 ml  $H_2O$  gelöst, die Lösung mit konz.  $NH_4OH$  auf pH 7,5 eingestellt und im Vak. zur Trockene verdampft. Der gut getrocknete Eindampfrestand wird aus 80 ml 80proz. Alkohol umgelöst. Man erhält so 3,3 g (74% d. Th.) 3-Aminouracil (4).

Zur Analyse wird aus 96proz. Alkohol umgelöst (Schmp. 209°).

$C_4H_5N_3O_2$ . Ber. C 37,80, H 3,97, N 33,06.  
Gef. C 38,05, H 3,81, N 33,06.

Das leicht in  $H_2O$  lösliche 4 gibt erst in der Hitze schwache *Tollens*-reaktion. Beim Behandeln von 50 mg 4 in 5 ml 10proz. HBr mit einer konz. Lösung von 50 mg  $NaNO_2$  erhält man 20 mg Uracil (Mischprobe, IR-Spektrum).

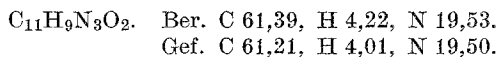
*Versuch 6*: 0,5 g 3 werden in 55 ml 60proz. Alkohol gelöst und an 0,05 g 10proz. Pd/Kohle  $3\frac{1}{2}$  Stdn. hydriert, wobei wegen der  $CO_2$ -Entwicklung keine Volumsabnahme eintritt. Nach der Filtration vom Katalysator wird das Lösungsmittel abgedampft. Als Rückstand bleiben 200 mg 3-Aminouracil (3) vom Schmp. 202—207°; (83% d. Th.). Mischprobe mit 4 aus Vers. 5 beweist Identität.

*Versuch 7*: 300 mg des in Vers. 5 erhaltenen Hydrobromids (Zers. 230 bis 235°) werden bei 0° mit 5 ml  $H_2O$ , 3 ml Äther und 0,5 g Benzaldehyd versetzt. Nach kurzem Schütteln bei 0° können 170 mg N-3-Benzalaminouracil (6, Schmp. 188—189°) filtriert werden. Die Verbindung ist identisch mit der im Vers. 9 erhaltenen.

*Versuch 8*: 4,2 g  $\beta$ -Carbomethoxyaminoacrylsäure<sup>5</sup> in 100 ml Benzol werden mit 2,3 ml  $SOCl_2$  versetzt und für 70 Min. zum Sieden erhitzt. Die filtrierte Lösung wird sodann auf ca. 50% des Volumens eingeeengt und unter Rühren in eine Lösung von 6,0 g Benzaldehyd in 100 ml Benzol bei 10° eingetropft. Nach 24 Stdn. stehen bei 20° wird filtriert und der Filtrerrückstand mit 0,5*n*-HCl gut gewaschen. Man erhält so 4,7 g rohes Benzalderivat des  $\beta$ -Carbomethoxyaminoacrylhydrazids (5), welches mit 50 ml Essigester ausgekocht wird (Unlös. Rückstand 0,7 g). Das Filtrat wird auf 20—30 ml eingeeengt, wobei 2,2 g 5, Schmp. 185°, kristallisieren. Zur Analyse wird aus 50proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 188—190°.

$C_{12}H_{13}N_3O_3$ . Ber. N 17,00,  $OCH_3$  12,56. Gef. N 17,03,  $OCH_3$  12,62.

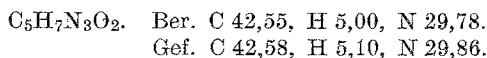
*Versuch 9:* 1,5 g **5** werden mit einer Lösung von 0,15 g Na in 15 ml absol. Alkohol 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wird in H<sub>2</sub>O gelöst und mit Tierkohle filtriert. Das Filtrat gibt beim Versetzen mit CH<sub>3</sub>COOH 1,0 g rohes 3-Benzalaminouracil (**6**). Durch Umlösen aus Essigester, dann aus Alkohol erhält man 0,5 g **6**, Schmp. 187—189°.



Die Mischprobe mit **5** aus Vers. 8 gibt Depression auf 160°.

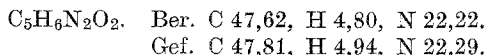
*Versuch 10:* Beim Einleiten von H<sub>2</sub>O-Dampf in eine Suspension von 0,6 g **6** in 5 ml H<sub>2</sub>O und 2 Tropfen 2*n*-HCl entweicht Benzaldehyd. Die resultierende Lösung gibt nach Eindampfen im Vak. und Umkristallisieren des Rückstandes aus Alkohol 0,21 g 3-Aminouracil (**4**) vom Schmp. 209° (identisch mit **4** aus Vers. 5).

*Versuch 11:* 1,0 g 3-Aminouracil (**4**) werden in 30 ml CH<sub>3</sub>OH suspendiert und mit überschüss. äther. CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>-Lösung versetzt. Nach 1 Stde. (Lösung) wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand 2mal aus Essigester umgelöst. Das so erhaltene N-1-Methyl-N-3-aminouracil (0,5 g **7**) schmilzt bei 164—165°.



Die Verbindung enthält keine Methoxygruppe (*Zeiselbestimmung*).

*Versuch 12:* 300 mg 1-Methyl-3-aminouracil (**7**) werden zu einer eiskalten Lösung von 0,25 g NaNO<sub>2</sub> in 10 ml 10proz. HCl gegeben, wobei starke Gasentwicklung eintritt. Aus dem gekühlten Ansatz scheiden sich 120 mg 1-Methyluracil<sup>4</sup>, Schmp. 233—235°, ab. Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst (Schmp. unverändert).



*Versuch 13:* 15,3 g β-Methylaminopropionsäuremethylester-hydrochlorid werden in 30 ml H<sub>2</sub>O gelöst, mit 6,5 g NaOCN in 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt und kurz auf 60° erwärmt. Nach Stehen über Nacht bei 20° wird im Vak. eingedampft und der gut getrocknete Rückstand mit Essigester extrahiert. Der Essigester hinterläßt 16,0 g (100% d. Th.) rohen N-Carbamoyl-β-methylaminopropionsäuremethylester.

6,0 g des rohen Carbamoylderivates (bei 80° im Vak. getrocknet) werden mit einer Lösung von 0,85 g Na in 25 ml absol. Alkohol vereinigt. Nach Abklingen der leicht exothermen Reaktion läßt man 10 Stdn. bei 20° ausreagieren und zieht dann das Lösungsmittel im Vak. ab. Der Rückstand wird in 15 ml H<sub>2</sub>O gelöst, bei 0° mit 3,5 ml konz. HCl versetzt und im Vak. zur Trockene eingedampft. Der gut getrocknete Rückstand wird mit 50 ml heißem Alkohol extrahiert, vom NaCl filtriert, das Filtrat etwas eingengt und gekühlt. Man erhält so 3,8 g 1-Methyl-5,6-dihydrouracil<sup>4</sup>, Schmp. 170—172° (79% d. Th.).

*Versuch 14:* 0,5 g 1-Methyl-5-brom-5,6-dihydrouracil<sup>4</sup> werden mit 5 ml Collidin 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung scheidet sich 0,15 g 1-Methyluracil, Schmp. 225—233°, aus. Durch Umlösen aus Alko-

hol steigt der Schmp. auf 233—235° (*Beilstein*probe negativ). Die Verbindung ist identisch mit N-1-Methyluracil aus Vers. 12 (IR-Spektrum und Mischprobe).

*Versuch 15*: 0,5 g des Pyrazolidinonderivates (**8**) (aus Vers. 3) werden mit 7 ml 5proz. NaOH 35 Min. am H<sub>2</sub>O-Bad erhitzt, wobei NH<sub>3</sub> entweicht. Die erhaltene Lösung wird mit konz. HCl angesäuert (starke CO<sub>2</sub>-Entwicklung). Die abgekühlte Lösung wird mit 50 mg NaNO<sub>2</sub> in 1 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Nach einiger Zeit kristallisieren 100 mg des gelben 4-Nitrosopyrazolons-(**3**) (Zers. bei 184°). Die Verbindung ist nach Mischprobe und IR-Spektrum identisch mit einem Originalpräparat<sup>6</sup>.

*Versuch 16*: 0,5 g **8** werden mit 5 ml 30proz. HBr/Eisessig 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird in wenig verd. HCl aufgenommen (Geruch nach Benzylbromid) und mit 20 mg NaNO<sub>2</sub> in 1 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Nach ca. 15 Min. kann von 50 mg 4-Nitrosopyrazolon-(**3**), Schmp. 184°, filtriert werden (Identifizierung wie im Vers. 15).

<sup>6</sup> L. Knorr, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 256 (1896).