

gelbe Nadeln vom Schmp. 145–147.5° (Misch-Schmp. mit *p*-Nitranilin 145–147°). Das Filtrat der ersten Benzol-Petroläther-Fällung des Nitranilins wird i. Vak. zur Trockne gedampft und der Rückstand zweimal aus Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 90–91° (Misch-Schmp. mit *p*-Acetonylamino-benzoesäure-äthylester 70–83°, also starke Erniedrigung, mit *p*-Amino-benzoesäure-äthylester 89.5–92°).

140. Hellmut Bredereck, Ingeborg Hennig, Wolfgang Pfleiderer und Otto Deschler: Synthesen in der Purinreihe, IV. Mitteil.*): Umsetzungen von Methyl-Verbindungen des 4.5-Diamino-uracils mit Säuren

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 6. Mai 1953)

Die Methylierung von 4.5-Diamino-uracil mit Dimethylsulfat führt zu 4.5-Di-methylamino-1.3-dimethyl-uracil, welches mit Essigsäureanhydrid in 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin, mit Formamid in Coffein übergeht. Aus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil bzw. seiner Monoacetyl-Verbindung entsteht mit verd. Schwefelsäure ein Gemisch von 1.3.1'.3'-Tetramethyl-bis-alloxazin und 1.3.1'.3'-Tetramethyl-hydurilsäure. Mit 4.5-Diamino-3-methyl-uracil bzw. seiner Monoacetyl-Verbindung bilden sich entsprechend 3.3'-Dimethyl-bis-alloxazin und 3.3'-Dimethyl-hydurilsäure.

Im Rahmen der Methylierungen in der Reihe des Mono- und Diacetats des Diaminouracils (s. III. Mitteil.) haben wir uns auch mit der Methylierung des Diaminouracilsulfats mittels Dimethylsulfats befaßt, nachdem Diaminouracilsulfat aus Harnsäure über das Triacetat bequem zugänglich geworden war¹⁾.

Als höchstmethylierte Verbindung erhielten wir ein Tetramethyl-Derivat (I), welches sich auch bei erneuter Methylierung nicht mehr veränderte. Die Methylierung sämtlicher 6 in Frage kommenden Wasserstoffatome des Diaminouracils erreichten wir selbst bei großem Überschuß von Dimethylsulfat nicht.

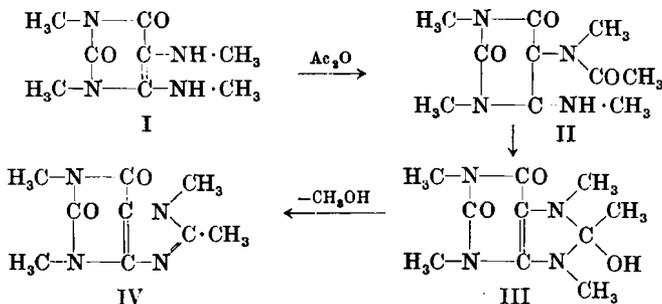
Die Konstitution des Tetramethyl-diaminouracils (I) als 4.5-Di-methyl-amino-1.3-dimethyl-uracil ergab sich aus der Umsetzung mit Essigsäureanhydrid. Wir erwarteten die Acetylierung der u.U. nicht vollständig methylierten NH₂-Gruppen. Überraschenderweise wandelte sich jedoch das Tetramethyl-diaminouracil (I) in 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (IV) um.

Diese Reaktion deuten wir in folgender Weise: Es findet primär Acetylierung zu II statt, das sich unter dem Einfluß des Essigsäureanhydrids in die ringförmige Verbindung III umlagert – eine Reaktion, die uns von den Acetaten des Diaminouracils her bekannt ist¹⁾. Die anschließende Bildung des 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthins läßt sich nur durch eine Methanol-Abspaltung zwischen C⁸ und N⁹ erklären. Diese Reaktion erscheint zunächst etwas un-

*) III. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 333 [1953].

¹⁾ II. Mitteil.: Chem. Ber. 86, 321 [1953].

gewöhnlich, ist aber durch die große Neigung zur Bildung des Imidazolringes verständlich. In der Tat konnten wir das abgespaltene Methanol als Essigsäure-methylester im Destillat eindeutig nachweisen.



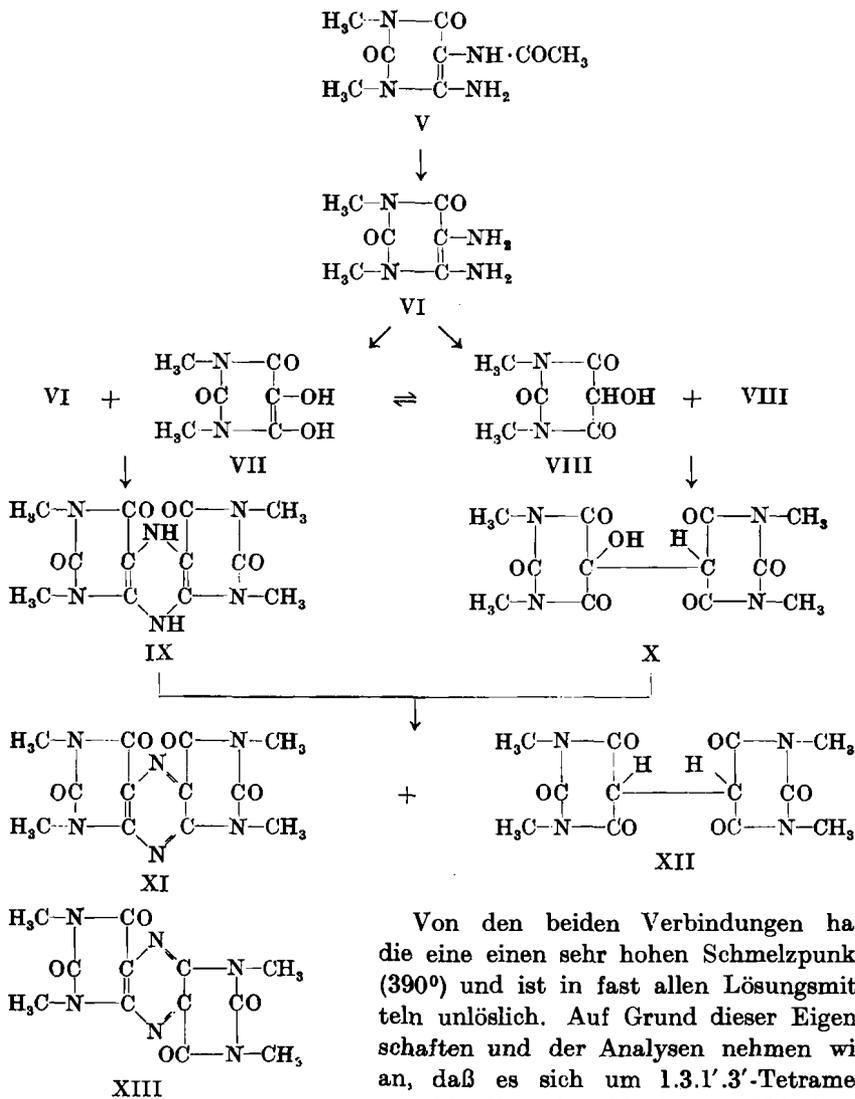
Wir nehmen also im Tetramethyl-diaminouracil (I) eine symmetrische Verteilung der beiden Methylgruppen an den Aminogruppen (am C⁴ und C⁵) an, weil die im Anschluß an die Acetylierung notwendige Ringbildung in III bei einer Gruppierung $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ || \\ -\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$ nicht erfolgen kann.

Die Umsetzung des Tetramethyl-diaminouracils mit Formamid führte zu Coffein. In Analogie zur eben geschilderten Reaktion nehmen wir Formylierung der NHCH₃-Gruppe am C⁵, anschließend Ringbildung und Methanol-Abspaltung an.

Es gelang uns nicht, niedermethylierte Diaminouracile, z. B. 1.3-Dimethyl-diaminouracil, durch Einwirkung von Dimethylsulfat zu erhalten. Infolge der schlechten Löslichkeit des Diaminouracil-sulfates mußte zum Lösen soviel Natronlauge genommen werden — Methylierungen in Suspension führten zu keinem Erfolg —, daß die partielle Methylierung, die nur unter milderen Bedingungen verläuft, von vornherein benachteiligt war; andererseits ist die Alkalizersetzlichkeit partiell methylierter Diaminouracile zu groß. Die Synthese des bisher schwer zugänglichen 1.3-Dimethyl-diaminouracils haben wir inzwischen über das Dimethylmonoacetat erreicht (s. III. Mitteil.). Bei orientierenden Versuchen über die Säure- und Alkaliempfindlichkeit des bei der Methylierung erwarteten Dimethyl-diaminouracils — die Verbindung selbst ist schon lange bekannt — war uns außer der Zersetzung durch Alkali eine Veränderung durch Säureeinwirkung aufgefallen.

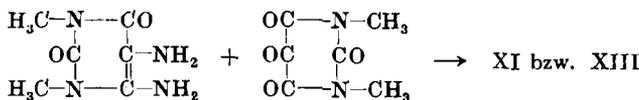
In der II. Mitteil.¹⁾ konnten wir berichten, daß alle offenen Acetate des Diaminouracils, also die echten Diaminouracil-Abkömmlinge, mit Säuren zu den nicht acetylierten Diaminouracil-Derivaten verseift werden, während bei den ringförmigen Acetaten, also den Hexahydropurin-Derivaten, neben der Verseifung der Acetylgruppen Ringschluß zu den entsprechenden 8-Methyl-xanthenen eintritt.

Beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure erhielten wir jetzt aus Dimethylmonoacetat (4-Amino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil) (V) zwei Verbindungen, von denen keine die Eigenschaften des zu erwartenden Diamino-1.3-dimethyl-uracils oder des 1.3.8-Trimethyl-xanthins aufwies. Da die gleichen Verbindungen auch bei Säureeinwirkung auf das 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (VI) erhalten wurden, stand fest, daß die Säureeinwirkung primär unter Acetyl-Abspaltung zum Diaminouracil-Derivat geführt hatte, daß aber dann weitere Reaktionen eingetreten waren.



Von den beiden Verbindungen hat die eine einen sehr hohen Schmelzpunkt (390°) und ist in fast allen Lösungsmitteln unlöslich. Auf Grund dieser Eigenschaften und der Analysen nehmen wir an, daß es sich um 1.3.1'.3'-Tetramethyl-bis-alloxazin (XI bzw. XIII) handelt.

Die gleiche Verbindung erhielten wir auch durch Kondensation von Dimethyl-alloxan mit Dimethyl-diaminouracil in salzsaurem Medium:



Bei dem von G. M. Timmis²⁾ beschriebenen Kondensationsprodukt aus 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil und 1.3-Dimethyl-barbitursäure liegt wahrscheinlich die gleiche Verbindung vor.

²⁾ C. A. 46, 7594 [1952]; U.S.-Pat. 2581889.

Die andere Verbindung vom Schmp. 263° zeigte Säureeigenschaften. Sie erwies sich als die bereits bekannte 1.3.1'.3'-Tetramethyl-hydurilsäure (XII). Ein Misch-Schmelzpunkt mit der nach H. Biltz und T. Hamburger³⁾ auf anderem Wege hergestellten Verbindung ergab keine Erniedrigung.

Die Entstehung der Tetramethyl-hydurilsäure (XII) und des Tetramethyl-bis-alloxazins (XI) deuten wir wie folgt:

Zunächst wird durch hydrolytische Abspaltung der beiden NH₂-Gruppen des 1.3-Dimethyl-diaminouracils (VI) die 1.3-Dimethyl-dialursäure (VII + VIII) gebildet. In zwei parallel laufenden Kondensationsreaktionen vereinigt sich dann ein Teil der Dimethyl-dialursäure (VII) mit unverändertem Dimethyl-diaminouracil (VI) zur Dihydro-Verbindung des Tetramethyl-bis-alloxazins (IX), während der andere Teil durch Selbstkondensation in die 5-Oxytetramethyl-hydurilsäure (X) übergeht. Die Ursache der gleichzeitig verlaufenden Reaktionen ist wahrscheinlich in dem bestehenden Keto-Enol-Gleichgewicht der Dimethyl-dialursäure zu suchen. Im weiteren Reaktionsverlauf erleidet dann die Dihydro-Verbindung des Tetramethyl-bis-alloxazins eine Dehydrierung zum Tetramethyl-bis-alloxazin (XI), indem sie die 5-Oxytetramethyl-hydurilsäure zu Tetramethyl-hydurilsäure reduziert.

Bei der Bildung des Bis-alloxazin-Derivates wäre das Auftreten von 2 Isomeren (XI + XIII) möglich. Wir erhielten in allen Fällen, auch bei der Kondensation des Alloxan- und Diaminouracil-Derivates zur Tetramethyl-Verbindung stets die gleiche Verbindung. Ob sie die Konstitution XI oder XIII besitzt, konnten wir nicht festlegen. Versuche, die Verbindung noch auf andere Weise zu erhalten, schlugen fehl.

Bei der Umsetzung von 3-Methyl-monoacetat (4-Amino-5-acetamino-3-methyl-uracil) mit verdünnter Schwefelsäure erhielten wir analog zu den geschilderten Reaktionen 3.3'-Dimethyl-bis-alloxazin und *symm.* Dimethyl-hydurilsäure⁴⁾. Die Aufarbeitung bzw. die Trennung und Identifizierung dieses Reaktionsgemisches gestaltet sich aber schwieriger.

Obwohl sich das 3.3'-Dimethyl-bis-alloxazin während der Reaktion abscheidet und nach Abkühlen der Lösung leicht abgetrennt werden kann, führen die weiteren Aufarbeitungsmethoden in keinem Falle zur reinen Dimethyl-hydurilsäure. Je nachdem, ob die Dimethyl-hydurilsäure durch Einengen oder durch Auskristallisieren nach mehrtägigem Stehenlassen der Reaktionslösung isoliert wird, erhält man mengenmäßig verschieden zusammengesetzte Reaktionsgemische, bestehend aus Dimethyl-hydurilsäure und einer uns bis jetzt unbekanntem Substanz. Um die wahre Ausbeute an Dimethyl-hydurilsäure zu bestimmen, haben wir diese Reaktionsgemische, die sich durch fraktionierte Umkristallisation nicht quantitativ trennen ließen, der Methylierung mit Dimethylsulfat + Alkali, analog den Angaben von Biltz und Heyn⁴⁾, unterworfen und aus der erhaltenen Menge Tetramethyl-hydurilsäure auf die im Gemisch vorhandene Dimethyl-hydurilsäure geschlossen.

Wir konnten ferner feststellen, daß die Gesamtausbeute an Dimethyl-bis-alloxazin und Dimethyl-hydurilsäure (Rohprodukt) bei der Säureeinwirkung auf das 3-Methyl-monoacetat zwischen 50 und 60% lag, während das 3-Methyl-diaminouracil 80–90% Reaktionsgemisch lieferte. Infolge der schwereren Verseifbarkeit der Acetylgruppe im 3-Methyl-monoacetat nehmen wir an, daß hier Sekundärreaktionen eingetreten sind.

³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 660 [1916].

⁴⁾ H. Biltz u. M. Heyn, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1313 [1919].

Die Identifizierung des Dimethyl-bis-alloxazins, das keinen Schmelz- und Zersetzungspunkt zeigt, haben wir durch Methylierung zur entsprechenden Tetramethyl-Verbindung durchgeführt. Wir mußten bei diesen Versuchen die Feststellung machen, daß weder die Methylierung nach Biltz und Heyn⁴⁾ noch die p_{H} -abhängige Methylierung mit Dimethylsulfat + Alkali⁵⁾ das gewünschte Tetramethyl-bis-alloxazin ergab. Es zeigte sich nämlich, daß diese Tetramethyl-Verbindung gegen Alkali sehr instabil ist und unter Aufspaltung eines Pyrimidinringes in ein Pyrimidopyrazin-Derivat⁶⁾ übergeht. Auf Grund dieser Erkenntnis führten wir die Methylierung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton durch, wobei wie erwartet, in fast quantitativer Ausbeute das Tetramethyl-bis-alloxazin entstand.

Dieselbe Methode verlief bei der Methylierung von Dimethyl-hydurilsäure ohne Erfolg.

Beschreibung der Versuche

4.5-Di-methylamino-1.3-dimethyl-uracil (I): 8 g 4.5-Diamino-uracil-sulfat werden in 40 ccm 2 n NaOH gelöst. Bei einer Wasserbadtemperatur von 40° und unter Rühren werden 48 ccm Dimethylsulfat zugetropft. Der p_{H} -Wert der Lösung (getüpfelt mit Mercks Spezialindicatorpapier) sinkt bald auf 8–8.5. Durch Zutropfen von 2 n NaOH hält man ihn bei diesem Wert. Wenn sich das p_{H} ohne Laugenzugabe nicht mehr ändert, extrahiert man die gelbe Lösung 8 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform; die Chloroform-Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen braunen, klebrigen Rückstand. Er wird mit Aceton behandelt und abgesaugt. Die krist. Verbindung I wird aus Alkohol umkristallisiert; man erhält 5 g vom Schmp. 193°.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4$ (198.2) Ber. C 48.47 H 7.12 N 28.27 Gef. C 48.39 H 7.21 N 28.09

1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (IV): 3 g 4.5-Di-methylamino-1.3-dimethyl-uracil werden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Der bei der Reaktion gebildete Essigsäure-methylester kann aus dem Reaktionsgemisch herausdestilliert und in üblicher Weise identifiziert werden. Nach Abkühlen filtriert man vom entstandenen Niederschlag ab und erhält nach Umkristallisieren aus Alkohol 2.5 g IV vom Schmp. 210°.

1.3.1'.3'-Tetramethyl-bis-alloxazin (XIII). a) aus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil: 4 g Diamino-1.3-dimethyl-uracil oder 4-Amino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil werden mit 50 ccm 2 n H_2SO_4 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die tiefrote Lösung hellt sich nach 15 Min. auf, gleichzeitig beginnt die Abscheidung eines Niederschlages. Nach Abkühlen wird die gelbe Lösung abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen; man erhält 3.3 g Reaktionsgemisch. Dieses wird mit warmer, verd. Ammoniak-Lösung behandelt und vom ungelösten Rückstand abgesaugt. Der Rückstand wird in konz. Salzsäure gelöst und durch Verdünnen mit Wasser wieder ausgefällt. Nach Absaugen und Trocknen verbleiben 1.6 g XIII vom Schmp. 390°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_8$ (304.3) Ber. C 47.37 H 3.98 N 27.62 Gef. C 47.41 H 3.95 N 27.61

b) aus Dimethyl-alloxan und 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid: 5.1 g Dimethyl-alloxan und 6.2 g Dimethyl-diamino-uracil-hydrochlorid werden in 150 ccm Wasser gelöst und unter Rühren auf dem siedenden Wasserbad 1 Stde. erhitzt. Anfänglich ist die Lösung dunkelrot gefärbt, bald danach tritt Aufhellung ein und die Abscheidung eines Niederschlages beginnt. Man läßt abkühlen, saugt ab und erhält nach dem Trocknen 6.3 g XIII.

1.3.1'.3'-Tetramethyl-hydurilsäure (XII): Das Reaktionsgemisch, erhalten durch Kochen von Diamino-1.3-dimethyl-uracil in 2 n H_2SO_4 (s. vorstehende Darstellung a), wird in

⁵⁾ H. Bredereck, H. Haas u. A. Martini, Chem. Ber. 81, 307 [1948].

⁶⁾ Wir berichten darüber später.

Ammoniak-Lösung gelöst. Nach Abtrennen des unlöslichen Rückstandes wird das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und getrocknet. Man erhält 1.65 g XII vom Schmp. 263°. Keine Schmp.-Erniedrigung mit der nach Biltz und Hamburger³⁾ hergestellten Verbindung.

$C_{12}H_{14}O_6N_4$ (310.3) Ber. C 46.45 H 4.55 N 18.06 Gef. C 46.61 H 4.59 N 17.73

3,3'-Dimethyl-bis-alloxazin: 8.5 g 4,5-Diamino-3-methyl-uracil werden mit 75 ccm 2 n H_2SO_4 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen saugt man ab und erhält 2.6 g Dimethyl-bis-alloxazin.

$C_{10}H_8O_4N_6$ (276.2) Ber. C 43.48 H 2.92 N 30.43 Gef. C 42.87 H 2.46 N 29.26

Zur Identifizierung kann die Methylierung zur Tetramethyl-Verbindung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton herangezogen werden. 0.65 g Dimethyl-bis-alloxazin werden mit 5 ccm Methyljodid und 5 g Kaliumcarbonat in 15 ccm Aceton 24 Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Danach wird mit Wasser versetzt und vom unlöslichen Rückstand abgesaugt; Ausb. 0.35 g.

Das Filtrat wird i.Vak. teilweise eingengt und dann mit Essigsäure bis p_H 5 angesäuert. Der ausfallende, flockige Niederschlag erwies sich ebenfalls als Tetramethyl-bis-alloxazin (XIII); Ausb. 0.28 g.

symm. Dimethyl-hydurilsäure: Das Filtrat des eben beschriebenen Niederschlages von Dimethyl-bis-alloxazin wird auf die Hälfte seines Volumens i.Vak. eingengt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet; Ausb. 4.2 g, Schmp. 220–230°.

Geschieht die Isolierung der Dimethyl-hydurilsäure durch 3tägiges Stehenlassen der Reaktionslösung, so erhält man ein Rohprodukt das ab 100° zu sintern beginnt.

Die Identifizierung der Dimethyl-hydurilsäure kann durch Methylierung zur Tetramethyl-hydurilsäure mit Dimethylsulfat + Alkali, gemäß der Vorschrift von Biltz und Heyn, erfolgen⁴⁾.

Reine *symm.* Dimethyl-hydurilsäure ist nur über die 5-Brom-5'-methoxy-1.1'-dimethyl-hydurilsäure zugänglich⁷⁾; Schmp. 306–308° (Zers.).

$C_{10}H_{10}O_6N_4$ (282.2) Ber. C 42.56 H 3.57 N 19.85 Gef. C 41.96 H 3.62 N 19.13

Wählen wir als Ausgangsprodukt zur Darstellung von Dimethyl-bis-alloxazin und Dimethyl-hydurilsäure an Stelle von 3-Methyl-diaminouracil das 4-Amino-5-acetamino-3-methyl-uracil, so erhalten wir bei einem 10-g-Ansatz nur 1.5 g Dimethyl-bis-alloxazin und 2.8 g rohe Dimethyl-hydurilsäure.

141. Hellmut Bredereck, Ingeborg Hennig und Otto Müller: Synthesen in der Purinreihe, V. Mittell.*): Nachweis-Reaktionen in der Purinreihe

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 6. Mai 1953)

Zahlreiche Purin- und Diaminouracil-Derivate können als Toluol-sulfo-Verbindung und Perchlorat mit definiertem Schmelz- und Zersetzungspunkt identifiziert werden. Durch das unterschiedliche Verhalten gegenüber konz. Salpetersäure und Kombination dieser drei Nachweis-Verfahren ergibt sich eine rasche Identifizierung der von uns untersuchten Verbindungen.

Im Rahmen unserer synthetischen Arbeiten auf dem Puringebiet haben wir den Mangel an spezifischen Nachweis-Reaktionen empfunden. Die Mehrzahl der bekannten Methoden sind unspezifisch. Viele der Substanzen zeigen

⁷⁾ H. Biltz u. M. Heyn, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 1312 [1919].

*) IV. Mittell.: Siehe vorstehende Mitteilung.