

204. Hellmut Bredereck und Wolfgang Pfleiderer: Über die Kondensation von Dimethyl-alloxan mit 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 5. Juli 1954)

Die bei p_H 1–4 durchgeführten Kondensationen von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit Dimethylalloxan führen zu dem einheitlichen 2.4.6.8-Tetraoxo-1.3.7.9-tetramethyl-dekahydro-[dipyrimidino-4.5; 4'.5': 2.3; 5.6-pyrazin] (III). Der Konstitutionsbeweis wurde durch die zu der gleichen Verbindung führenden Synthese aus 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil und 1.3-Dimethyl-barbitursäure erbracht.

Bei der Alkalibehandlung werden ein bzw. beide Pyrimidinringe aufgespalten.

Bei unseren Untersuchungen über die Umsetzungen von Methylverbindungen des 4.5-Diamino-uracils mit Säuren¹⁾ hatten wir Derivate des Dipyrimidino-pyrazins²⁾ erhalten. In dieselbe Verbindungsklasse gelangt man durch Kondensation von Alloxan-Derivaten mit 4.5-Diamino-uracil-Abkömmlingen in saurem Medium. Infolge der unsymmetrischen Struktur von 4.5-Diaminopyrimidinen war dabei mit der Entstehung von Isomeren-Gemischen zu rechnen.

Um eine Aussage über die tatsächliche Struktur des früher erhaltenen Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivates machen zu können, griffen wir die Kondensation von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (I) mit Dimethylalloxan (II) nochmals auf.

Durch die Arbeiten von R. Purrmann³⁾ und G. Elion⁴⁾ ist bekannt, daß bei Kondensationen von 4.5-Diamino-pyrimidin-Abkömmlingen mit α -Ketosäuren bzw. α -Ketosäureestern in den meisten Fällen Isomeren-Gemische von 8- und 9-Oxy-pteridin-Derivaten erhalten werden, und daß der jeweilige Anteil des einzelnen Isomeren von der Natur des *o*-Diamins, des 1.2-Diketons und vor allem von der Acidität der Reaktionslösung abhängt. Im allgemeinen begünstigt stark saures Medium ($2n$ H₂SO₄) die Bildung von 8-Oxypteridinen, während schwache Säuren (Essigsäure, p_H 5) die Kondensation in Richtung der 9-Oxy-Derivate lenkt.

Die Untersuchungen von Purrmann und Elion^{3, 4)} veranlaßten uns, die Kondensation des 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracils (I) mit Dimethylalloxan (II) in Abhängigkeit vom p_H -Wert zu untersuchen.

Gearbeitet wurde in Pufferlösung zwischen p_H 1 und p_H 7 (Reaktionszeit 1 Stde., Reaktionstemperatur 100°). Da sich der p_H -Wert infolge Sekundärreaktionen während der Reaktion etwas änderte, wurden die Messungen vor und nach der Umsetzung mit Hilfe einer niederohmigen Glaselektrode durchgeführt.

¹⁾ H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfleiderer u. O. Deschler, Chem. Ber. 86, 845 [1953].

²⁾ Im deutschen Schrifttum unglücklich als Bisalloxazin-Abkömmlinge bezeichnet; H. Wieland, A. Tartter u. R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 545, 214 [1940].

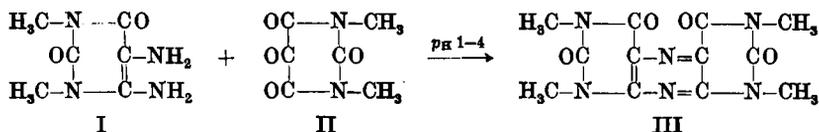
³⁾ Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941].

⁴⁾ G. Elion, G. Hitchings u. P. Russell, J. Amer. chem. Soc. 72, 78 [1950].

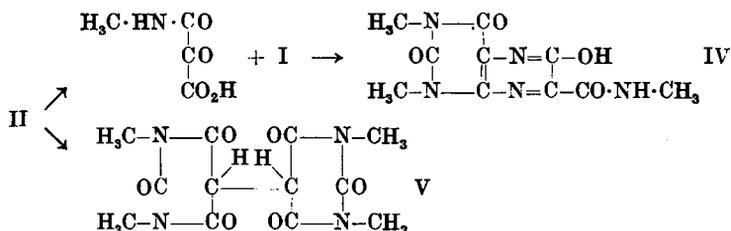
Tafel 1. Einfluß des p_H -Wertes auf die Kondensation von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil (2.8 g) mit Dimethyl-alloxan (3.1 g)

p_H vor der Reaktion	p_H nach der Reaktion	Ausbeuten in Gramm		
		Verb. III	Verb. IV	Verb. V
0.90	1.97	1.8		0.2
2.00	2.71	1.5		0.2
2.78	3.89	0.9		0.4
3.82	4.62	0.4	0.6	0.5
5.00	5.20	0.15	0.95	
5.77	6.00	0.15	1.3	
6.73	6.20		1.3	
6.98	7.00		1.5	
7.72	6.80		1.52	

Wie aus der Tafel 1 ersichtlich ist, erfolgt bei niedrigen p_H -Werten die normale Kondensation zum Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivat III, für das der Konstitutionsbeweis nachstehend geführt wird. In gleicher Weise erfolgte die Kondensation auch bei Verwendung von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid.



Bei höheren p_H -Werten wird unter Ringaufspaltung des Dimethylalloxans, wahrscheinlich zu dem Monomethylamid der Mesoxalsäure, als Hauptprodukt das *N*-Methyl-amid der 1.3-Dimethyl-desiminoxanthopterin-carbonsäure-(9) (IV) erhalten, dessen Strukturbeweis wir in einer späteren Mitteilung bringen; gleichzeitig sinkt die Ausbeute an Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin ab. Die Entstehung von geringen Mengen Tetramethyl-hydurilsäure (V) dürfte auf eine noch ungeklärte Nebenreaktion zwischen 2 Moll. 1.3-Dimethyl-alloxan zurückzuführen sein⁵⁾. Mit zunehmender Ringöffnung des Dimethylalloxans wird auch die Bildung von Tetramethyl-hydurilsäure weiter zurückgedrängt.



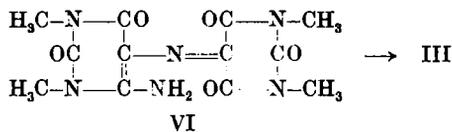
Die hier angeführten Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit Dimethylalloxan⁶⁾. Wir hatten

⁵⁾ C. Finck, Liebigs Ann. Chem. 132, 303 [1864].

⁶⁾ H. Bredereck u. W. Pfleiderer, Chem. Ber. 87, 1119 [1954].

zunächst angenommen, daß das Dimethylalloxan in neutralem bzw. schwach alkalischem Medium in das Monomethylamid der Mesoxalsäure gespalten wird, das dann seinerseits mit dem *o*-Diamin reagiert. Die jetzigen Versuche zeigen, daß die Aufspaltung des Dimethylalloxans schon ab ungefähr p_H 4.5 erfolgt. Kondensationen mit dem Ziel der Erhaltung des Ringes im Dimethylalloxan müssen daher stets unterhalb von p_H 4 durchgeführt werden. In Einklang mit diesen Ergebnissen steht die Beobachtung, daß eine wäßrige Lösung von Dimethylalloxan sauer reagiert, weil bei der Auflösung sofort Aufspaltung eines Teiles des Dimethylalloxans zum Mesoxalsäure-mono-*N*-methylamid eintritt. Dadurch sinkt der p_H -Wert auf ungefähr 3 und die weitere Aufspaltung wird unterbrochen.

Ergänzend zu den vorstehenden Untersuchungen sei auf eine Besonderheit bei der Umsetzung von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid mit Dimethylalloxan hingewiesen. Wurde diese Reaktion nicht bei erhöhter Temperatur, sondern in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur durchgeführt, so entstand zunächst eine tiefrote Lösung, aus der sich nach kurzer Zeit dunkelrote, glänzende Blättchen abschieden. Auf Grund der Analyse handelt es sich um das Kondensationsprodukt VI. Als Vorstufe des Pyrazin-Derivates III geht es bereits in wäßriger oder alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur oder durch trockenes Erhitzen in III über.

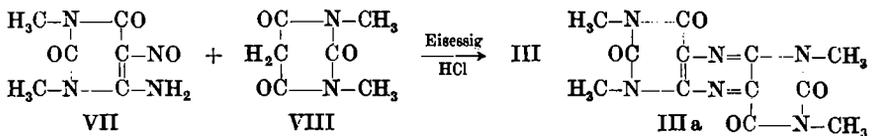


Die tiefrote Farbe der Verbindung VI findet auf Grund der ähnlichen Konstitution der tiefgefärbten Purpursäure-Derivate seine Erklärung. Ein UV-Absorptionsspektrum konnte wegen der Instabilität in Lösung nicht aufgenommen werden.

Zur Konstitution des Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivates III

Hinsichtlich der Konstitution des Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivates III war die Frage zu klären, ob das zentro- oder das spiegel-symmetrische Isomere (III bzw. IIIa) vorliegt.

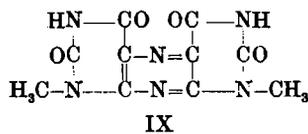
Bei der Kondensation von 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil (VII) mit 1.3-Dimethyl-barbitursäure (VIII) in Eisessig und Chlorwasserstoff im Bombenrohr entsteht nach G. M. Timmis⁷⁾ das einheitliche 2.4.6.8-Tetraoxo-1.3.7.9-tetramethyl-dekahydro-[dipyrimidino-4.5; 4'.5':2.3; 5.6-pyrazin] (III).



⁷⁾ Amer. Pat. 2581889 (C. A. 46, 7594 [1952]).

Die von uns nach dem Verfahren von Timmis erhaltene Verbindung erwies sich durch Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt und UV-Absorptionsspektrum mit dem vorstehend aus I und II und dem früher durch Säureeinwirkung auf 1.3-Dimethyl-diamino-uracil erhaltenen „Tetramethyl-bisalloxazin“¹⁾ als identisch. Einen weiteren Konstitutionsbeweis hat E. C. Taylor durch eine Veröffentlichung⁸⁾ vorweggenommen.

Die früher beschriebene Einwirkung von Säure auf 4.5-Diamino-3-methyl-uracil¹⁾ hatte zu einem Dimethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivat geführt, dessen Konstitution offen geblieben war. Da die Verbindung durch Methylierung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton in die Tetramethylverbindung III übergeht, deren Konstitution nunmehr gesichert ist, kommt dem Dimethyl-Derivat die Konstitution IX zu.

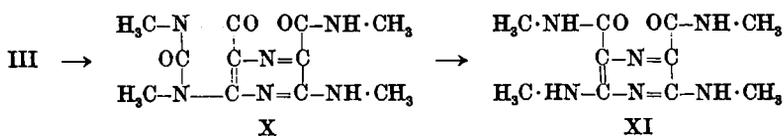


Die Identität der auf verschiedenen Wegen gewonnenen Tetramethylverbindung III (a) aus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil und 1.3-Dimethyl-alloxan bei $p_{\text{H}} 1-4.5$, (b) aus 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit $2n \text{ H}_2\text{SO}_4$ ¹⁾, (c) aus 4.5-Diamino-3-methyl-uracil mit $2n \text{ H}_2\text{SO}_4$ über IX¹⁾ durch Weitermethylierung und (d) aus 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil und 1.3-Dimethylbarbitursäure in Eisessig) ergab sich durch das gleiche UV-Absorptionsspektrum mit den Maxima 234, 269, 363 $m\mu$ und den Minima 254, 304 $m\mu$.

Die Einwirkung von Alkali auf das Tetramethyl-dipyrimidino-pyrazin-Derivat III

Wir hatten früher festgestellt¹⁾, daß die Methylierung von Dimethyl-dipyrimidino-pyrazin (IX) mit Dimethylsulfat + Alkali nicht zu dem erwarteten Tetramethyl-Derivat führt, sondern daß infolge der Instabilität gegenüber Alkali ein weiterer Abbau erfolgt.

Wir haben daher die Einwirkung von Alkali auf die Tetramethylverbindung III näher untersucht. Mit schwachem Alkali (NaHCO_3) erhielten wir ausschließlich 9-Methylamino-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8)-methylamid (X), mit verdünnter Lauge unter Aufspaltung auch des zweiten Pyrimidinringes 3.5-Bis-[methylamino]-pyrazin-dicarbon-säure-(2.6)-bis-methylamid (XI). Die gleichen Verbindungen entstanden auch bei der Methylierung der Dimethylverbindung IX mit Dimethylsulfat und Alkali.



⁸⁾ E. C. Taylor jr., C. K. Cain u. H. M. Loux, J. Amer. chem. Soc. 76, 1874 [1954].

In einem Patent⁹⁾ wurde die Kondensation von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil und Dimethylalloxan mit anschließender Alkalibehandlung beschrieben. Das Reaktionsprodukt war nicht, wie darin angegeben, die Verbindung III, sondern X. Nach Fertigstellung unserer Arbeit erhielten wir Kenntnis von den Versuchen von E. C. Taylor und Mitarbb.⁸⁾, die hinsichtlich des Patentes zu dem gleichen Ergebnis gekommen waren und auch die weitere Aufspaltung zur Verbindung X festgestellt hatten.

Für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der Versuche danken wir der chemisch-technischen Assistentin, Frln. I. Geissler.

Beschreibung der Versuche

Für die p_H -abhängigen Kondensationsreaktionen von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit 1.3-Dimethylalloxan wurden für die Darstellung der Puffergemische folgende Lösungen verwendet: 1.) 21.008 g Citronensäure, gelöst in 200 ccm 1*n* NaOH und auf 1000 ccm verdünnt. 2.) 11.876 g *sek.* Natriumphosphat in 1000 ccm Lösung. 3.) 9.078 g *prim.* Kaliumphosphat in 1000 ccm Lösung. 4.) *n*/10 HCl. 5.) *n*/10 NaOH.

Für sämtliche Kondensationen wurden als Reaktionslösung 100 ccm Puffergemisch angewandt. Die p_H -Werte (s. theoret. Teil) wurden mittels einer niederohmigen Glaselektrode bei Zimmertemperatur gemessen. Als Meßinstrument diente ein Gerät der Fa. Hartmann & Braun (Pehavi).

Die Durchführung der Kondensationen gestaltete sich bei allen p_H -Werten gleich: In jeweils 50 ccm Pufferlösung wurden 2.8 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil und 3.1 g 1.3-Dimethyl-alloxan gelöst. Danach wurden die Lösungen vereinigt und 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Die Aufarbeitungen bei verschiedenen p_H -Werten waren die folgenden:

1.) p_H 1.97: Nach Erkalten der Reaktionslösung – wobei sich der abgeschiedene Niederschlag noch vermehrte – wurde abgesaugt und das Reaktionsgemisch durch Behandlung mit 80 ccm heißem Äthanol getrennt. Als Rückstand blieben 1.8 g Tetramethyl-dipyrimido-pyrazin-Derivat III¹⁾ (Schmp. 390°) (charakteristische plattenförmige Kristalle; löslich in konz. Salzsäure), während aus dem Filtrat 0.2 g Tetramethyl-hydurilsäure (V), Schmp. und Misch-Schmp. 263°, erhalten wurden.

2.) p_H 4.62: a) Die Reaktionslösung wurde heiß abgesaugt und der Rückstand mit Wasser ausgekocht, wobei 0.4 g Tetramethyl-dipyrimido-pyrazin-Derivat III ungelöst blieben. Aus dem Filtrat schied sich das gelbe 9-Oxy-1.3-dimethyl-desimino-xanthopterin-carbonsäure-*N*-methyramid (9) (IV) ab. Ausb. 0.25 g; Schmp. 298–305° (Zers.).

$C_{10}H_{11}O_4N_5$ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.17 H 4.22 N 26.40

b) Beim Abkühlen und Stehenlassen über Nacht schied sich aus dem Filtrat erneut ein gelber Niederschlag ab. Man kristallisierte aus 75 ccm Wasser um; Ausb. 0.35 g vom Schmp. 295–305° (Zers.).

c) Das Filtrat von b) wurde mit 2*n* H₂SO₄ stark angesäuert. Nach 2-tägigem Aufbewahren konnte eine weitere Fraktion isoliert werden, die nach Umkristallisation aus Essigsäure als V identifiziert wurde. Ausb. 0.5 g vom Schmp. 263°.

3.) p_H 7: Nach Erkalten wurde der gelbe Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g IV, vom Schmp. 298–305° (Zers.).

Das Filtrat wurde mit 2*n* H₂SO₄ angesäuert und einige Stdn. stehengelassen. Es schied sich ein dicker Niederschlag ab, der nach Umkristallisieren aus Wasser ebenfalls als IV identifiziert wurde. Ausb. 1.1 g Schmp. 295–305° (Zers.).

2.4.6.8-Tetraoxo-1.3.7.9-tetramethyl-dekahydro-[di-pyrimidino-4.5:4'.5':2.3; 5.6-pyrazin] (III)

a) 3.4 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid und 3 g 1.3-Dimethylalloxan werden in 90 ccm Wasser gelöst und 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Anfänglich ist die Lösung dunkelrot gefärbt, doch bald tritt Aufhellung unter Abscheidung eines Niederschlages ein. Man saugt heiß ab und reinigt durch Lösen in

⁹⁾ O. DeGarmo, Amer. Pat. 2561 324 [1951] (C. 1952 I, 2889).

konz. Salzsäure und Ausfällen mit Wasser. Ausb. 2.8 g vom Schmp. 390°. Im Filtrat scheiden sich allmählich 0.5 g Reaktionsprodukt ab. Beim Umkristallisieren aus Wasser wird durch fraktionierte Kristallisation 0.1 g Tetramethylalloxan isoliert, das sich ab 215° verfärbt und bei 240° eine rote Schmelze gibt. Mit Barytwasser wird die charakteristische Blaufärbung erhalten.

b) 1.56 g 1.3-Dimethyl-barbitursäure werden in 100 ccm Eisessig, der 15 g Chlorwasserstoff enthält, gelöst. Sodann setzt man 1.84 g 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil zu und erhitzt im Glasautoklaven 8 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 180°. Die Nitroso-Verbindung wird nach kurzer Zeit farblos und man erhält eine klare Lösung. Beim Erkalten scheiden sich 0.35 g derbe Kristalle ab. Das Filtrat wird eingengt und der dabei auskristallisierende Niederschlag mit Ammoniumhydroxyd behandelt. Ein Teil bleibt ungelöst. Er wird mit der 1. Fraktion vereinigt und aus konz. Salzsäure mit Wasser umgefällt. Ausb. an III: 0.75 g vom Schmp. 390°.

Die Ammoniak-Lösung wird danach mit Salzsäure angesäuert, wodurch sich schön ausgebildete Oktaeder (V) abscheiden. Ausb. 0.8 g vom Schmp. 263°.

1.3-Dimethyl-5-[4-amino-1.3-dimethyl-uracilyl-(5)-imino]-barbitursäure (VI): 0.85 g 1.3-Dimethylalloxan werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 1 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid in 10 ccm Wasser bei Zimmertemperatur versetzt. Es tritt sofort intensive Dunkelfärbung auf und nach etwa 15 Min. beginnt die Abscheidung von glitzernden, roten Kristallen. Nach 2 Tagen wird abgesaugt und bei 80° getrocknet. Ausb. 0.9 g vom Schmp. 390° (bei 190° wird die Substanz farblos).

$C_{12}H_{14}O_5N_6 \cdot 2H_2O$ (358.3) Ber. C 40.22 H 5.06 N 23.46 Gef. C 40.52 H 4.86 N 23.47
Kristallwasser-Bestimmung: Durch 3tägiges Trocknen bei 150° über Diphosphorpentoxyd i. Vak. Infolge Ringschlusses zum Pyrazin-Derivat bei erhöhter Temperatur wird neben den beiden Moll. Kristallwasser auch noch ein drittes Molekül Wasser erfaßt.

Ber. für 3 H₂O 15.1% Gef. 14.2%

Beim Versuch, die Verbindung aus Wasser oder Alkohol umzukristallisieren, findet ebenfalls Ringbildung und Entfärbung statt.

2.6-Dioxo-9-methylamino-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8)-methylamid (X): 0.5 g 2.4.6.8-Tetraoxo-1.3.7.9-tetramethyl-dekahydro-[di-pyrimidino-4.5; 4'5': 2.3; 5.6-pyrazin] (III) werden mit 50 ccm 1*n* NaHCO₃ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man saugt heiß ab und kristallisiert aus Äthanol um; Ausb. 0.35 g vom Schmp. 207°.

$C_{11}H_{14}O_3N_6$ (278.3) Ber. C 47.48 H 5.07 N 30.20 Gef. C 47.26 H 5.07 N 29.89

3.5-Bis-[methylamino]-pyrazin-dicarbonsäure-(2.6)-bis-methylamid (XI): 3 g Tetramethyl-dipyrimido-pyrazin III oder 3 g 2.6-Dioxo-9-methylamino-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8)-methylamid (X) werden mit 300 ccm 1*n* NaOH 1½ Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Ohne daß vollständige Lösung eintritt, wird heiß abgesaugt und aus 50-proz. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.9 g vom Schmp. 233–235°.

$C_{10}H_{16}O_2N_6$ (252.3) Ber. C 47.61 H 6.39 N 33.39 Gef. C 47.51 H 6.55 N 32.49

Methylierung von Tetraoxo-dimethyl-dekahydro-[di-pyrimidino-4.5; 4': 5': 2.3; 5.6-pyrazin] (IX) mit Dimethylsulfat und Alkali. 1 g Verbindung IX wird in 10 ccm 2*n* NaOH gelöst und unter intensivem Rühren bei einer Badtemperatur von 40–45° durch tropfenweise Zugabe eines Gemisches von 3 ccm Dimethylsulfat + 7 ccm Aceton methyliert. Beim Absinken des p_H -Wertes unter 9 läßt man noch etwas Lauge zutropfen. Die Abscheidung beginnt schon nach 5 Min. Nach 1stdg. Methylierung saugt man ab und trennt das Substanzgemisch durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol. Die Substanz X kristallisiert sofort in prismatischen Stäbchen aus. Ausb. 0.4 g vom Schmp. 207°.

Aus dem alkohol. Filtrat kann durch Verdünnen mit Wasser noch das anfänglich etwas unreine 3.5-Bis-[methylamino]-pyrazin-dicarbonsäure-(2.6)-bis-methylamid (XI) isoliert werden. Eine nochmalige Umkristallisation aus 50-proz. Alkohol liefert 0.2 g vom Schmp. 233°.