

## HELLMUT BREDERECK und ULRICH GOTSMANN

Synthesen in der Purinreihe, XVI<sup>1)</sup>**Über die Darstellung von 5-Alkyl- bzw. 5-Arylsulfonylamino-4-amino-uracilen, 4-Amino-5-alkylamino-uracilen und 4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chloriden**

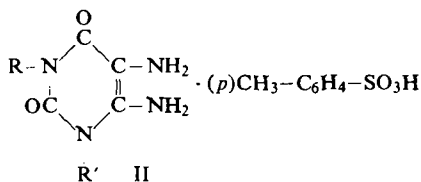
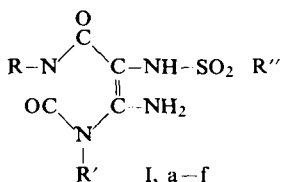
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 5. Februar 1962)

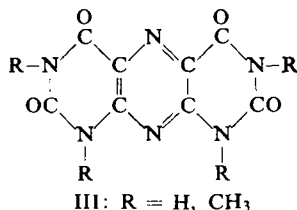
Aus 4,5-Diamino-uracilen und Alkyl- bzw. Arylsulfochloriden erhält man in Gegenwart von Pyridin die entsprechenden 4-Amino-5-sulfonylamino-uracile, die sich mit Dialkylsulfat/Natronlauge zu den 5-*N*-Alkyl-Derivaten umsetzen lassen. Diese werden mit Natrium in flüssigem Ammoniak zu 4-Amino-5-alkylamino-uracilen gespalten. Aus 4-Amino-5-formylamino-uracilen entstehen mit Sulfochloriden und Pyridin 4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chloride.

In einer früheren Mitteilung<sup>2)</sup> haben wir im Rahmen unserer Untersuchungen über Nachweisreaktionen in der Purinreihe auch über die Umsetzung von Diamino-uracilen mit *p*-Toluolsulfonsäure berichtet. Wir glaubten damals die entsprechenden 4-Amino-5-*p*-toluolsulfonylamino-uracile (mit 1 Kristallwasser) (I) erhalten zu haben.

Bei unseren jetzigen Versuchen, die 5-Aminogruppe des 4,5-Diamino-uracils zu alkylieren, haben wir uns erneut mit den Sulfonylamino-Verbindungen befaßt. Dabei hat sich gezeigt, daß die von uns früher beschriebenen Substanzen nicht die Toluolsulfonylamine, sondern lediglich die Salze (II) der Diamino-uracile mit *p*-Toluolsulfonsäure darstellen.



- a: R = R' = H; R'' = (*p*)CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 b: R = H; R' = CH<sub>3</sub>; R'' = (*p*)CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 c: R = R' = CH<sub>3</sub>; R'' = (*p*)CH<sub>3</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 d: R = R' = CH<sub>3</sub>; R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 e: R = R' = R'' = CH<sub>3</sub>  
 f: R = R' = CH<sub>3</sub>; R'' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



<sup>1)</sup> XV. Mittell.: H. BREDERECK, O. CHRISTMANN, W. KOSER, P. SCHELLENBERG und R. NAST, Chem. Ber. **95**, 1812 [1962].

<sup>2)</sup> H. BREDERECK, I. HENNIG und O. MÜLLER, Chem. Ber. **86**, 850 [1953].

Wir haben jetzt verschiedene *p*-Toluolsulfonylamino-Derivate (I) durch Umsetzung von 4,5-Diamino-uracilen mit Sulfonsäurechloriden in Gegenwart von Pyridin (30 Min. langes Erhitzen unter Rückfluß) synthetisiert.

Bei Verwendung von technischem *p*-Toluolsulfonsäurechlorid erhält man als Nebenprodukt bis zu 30% Bisalloxazine (III), die durch Kondensation zweier Moleküle Diamino-uracil in Gegenwart von Säure entstehen. Mit frisch gereinigtem *p*-Toluolsulfonsäurechlorid dagegen wird diese Nebenreaktion weitgehend zurückgedrängt. Das Bisalloxazin läßt sich durch fraktionierte Kristallisation abtrennen.

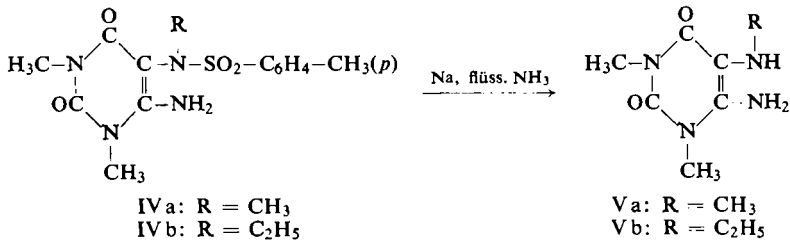
Die Umsetzungen von 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil mit anderen Sulfochloriden unter denselben Reaktionsbedingungen führen ebenfalls zu Sulfonylamino-Verbindungen (Tabelle).

Übersicht über die aus 4,5-Diamino-uracilen und Sulfochloriden in Gegenwart von Pyridin erhaltenen 4-Amino-5-sulfonylamino-uracile

Ausgangsprodukt -uracil	-sulfonsäurechlorid	Reaktionsprodukt -uracil
4,5-Diamino-	<i>p</i> -Toluol-	4-Amino-5- <i>p</i> -toluolsulfonylamino-
3-Methyl-4,5-diamino-	<i>p</i> -Toluol-	3-Methyl-4-amino-5- <i>p</i> -toluolsulfonyl- amino-
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-	<i>p</i> -Toluol-	1,3-Dimethyl-4-amino-5- <i>p</i> -toluolsulfonyl- amino-
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-	Benzol-	1,3-Dimethyl-4-amino-5-benzolsulfonyl- amino-
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-	Äthan-	1,3-Dimethyl-4-amino-5-äthansulfonyl- amino-
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-	Methan-	1,3-Dimethyl-4-amino-5-methansulfonyl- amino-

Daß es sich bei den erhaltenen Substanzen tatsächlich um die 5-Sulfonylamino-Verbindungen handelt, geht aus den weiteren nachstehend beschriebenen Umsetzungen hervor. Theoretisch läßt sich die Substitution der 5-Aminogruppe durch ihre größere Nucleophilie gegenüber der 4-Aminogruppe erklären<sup>3)</sup>; diese stellt mit der Carbonylgruppe in 6-Stellung eine vinylenhomologe Säureamid-Gruppierung dar.

1,3-Dimethyl-4-amino-5-*p*-toluolsulfonylamino-uracil konnten wir mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat in verd. Natronlauge (60°) zu den 5-[*N*-Alkyl-*p*-toluolsulfonylamino]-Verbindungen IV alkylieren.

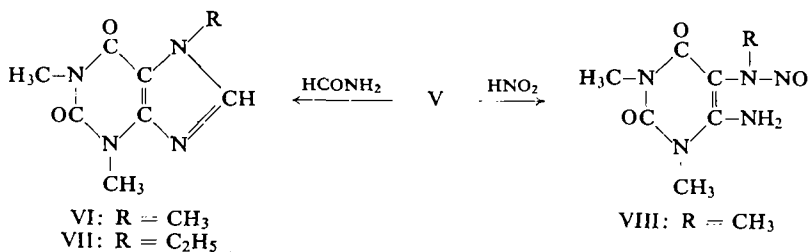


In IV lag nunmehr die Ausgangssubstanz zur Darstellung von 4-Amino-5-alkylamino-uracilen vor, deren Synthesen oft vergeblich versucht worden waren. Durch

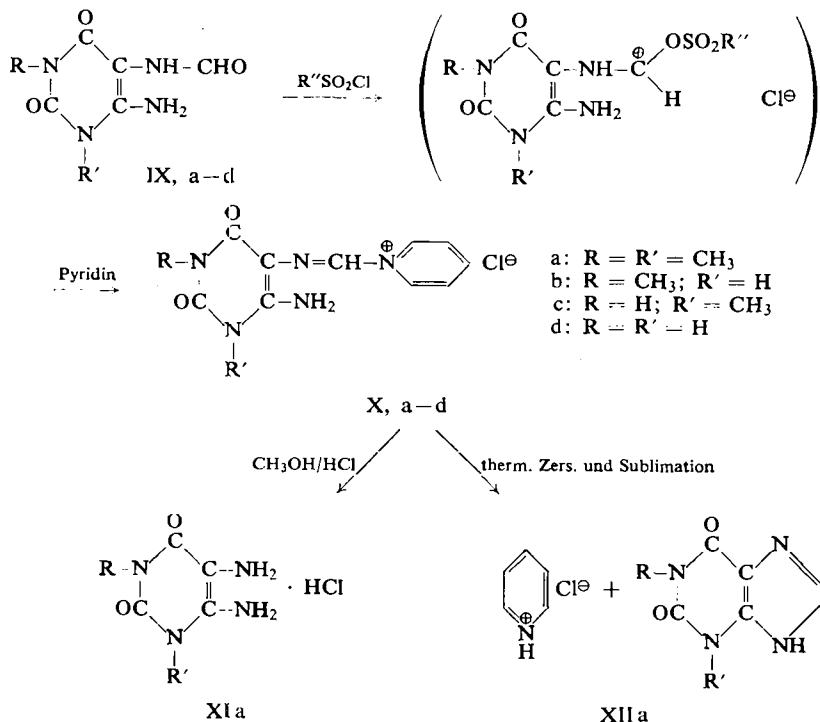
<sup>3)</sup> W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 88, 1625 [1955].

Abspalten des *p*-Toluolsulfonyl-Restes mit Natrium in flüssigem Ammoniak<sup>4)</sup> haben wir die gesuchten 4-Amino-5-alkylamino-uracile (V) erhalten. Ihre Reindarstellung haben wir über die Pikrate vorgenommen.

Nach der von uns früher beschriebenen Methode<sup>5)</sup> zur Darstellung von Xanthinen aus 4,5-Diamino-uracilen haben wir die erhaltenen 4-Amino-5-alkylamino-uracile (V) mit Formamid umgesetzt. Die gewonnenen Verbindungen erwiesen sich als identisch mit Coffein (VI) bzw. 7-Äthyl-theophyllin (VII). Damit liegt zugleich ein Strukturbeweis für V vor.



Unsere Versuche, aus dem 1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil (Va) mit salpetriger Säure das noch nicht bekannte 1.4.6-Trimethyl-*v*-triazolo[4.5-*d*]uracil



<sup>4)</sup> M. MENGELBERG, Chem. Ber. **93**, 2230 [1960].

<sup>5)</sup> H. BREDERECK, H. G. V. SCHUH und A. MARTINI, Chem. Ber. **83**, 201 [1950]; H. BREDERECK und H. G. V. SCHUH, Dtsch. Bundes-Pat. 864868-864870, C. 1956, 1384.

darzustellen, führten lediglich zu einer Nitrosierung der 5-Methylamino-Gruppe unter Bildung von 1.3-Dimethyl-4-amino-5-[*N*-nitroso-*N*-methyl-amino]-uracil (VIII).

Schließlich haben wir noch 4-Amino-5-formylamino-uracile (IX) analog der oben beschriebenen Methode mit Sulfochloriden in Gegenwart von Pyridin umgesetzt. Hierbei findet jedoch keine *N*-Sulfonierung statt. Man erhält vielmehr intensiv gelbe Verbindungen, die aufgrund der analytischen Daten sowie der nachfolgend geschilderten Umsetzungen 4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chloride (X) darstellen.

Die neuen Verbindungen entstehen nicht mit Sulfonsäurechlorid allein, vielmehr ist ein Zusatz von Pyridin erforderlich. Andererseits läßt sich die gleiche Reaktion mit Phosphoroxychlorid und Pyridin durchführen.

Mit methanolischer Salzsäure wird 1.3-Dimethyl-4-amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorid (Xa) zum 1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil-hydrochlorid (XIa) gespalten. Durch thermische Zersetzung und vorsichtige Sublimation im Vakuum erhält man zunächst Pyridiniumchlorid, anschließend Theophyllin (XIIa).

Die Bildung der 5-[Pyridinio-methylenamino]-uracil-chloride läßt sich durch eine primäre Addition des Sulfochlorids an die Formylgruppe und Weiterreaktion mit Pyridin zum entsprechenden Pyridiniumchlorid erklären.

Aus den wäßrigen, gelb gefärbten Lösungen der 4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chloride fallen beim Zugeben von Natronlauge tiefrote, schwerlösliche und zersetzliche Verbindungen aus.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden auf dem Papier 2043 bG1 der Firma Schleicher & Schüll nach der absteigenden Methode mit *n*-Butanol/5*n* Essigsäure (2:1) als Lösungsmittel durchgeführt und jeweils unter zwei UV-Lampen der Wellenlängen  $\lambda$  365  $m\mu$  und  $\lambda$  254  $m\mu$  ausgewertet.

Die UV-Spektren wurden in methanol. Lösung mit dem Cary-Spektrophotometer Modell 14 aufgenommen.

*4-Amino-5-sulfonylamino-uracile (I): 4.5-Diamino-uracile* werden in absol. Pyridin aufgeschlämmt, mit frisch gereinigtem *Sulfochlorid* versetzt und 30 Min. unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsschluß erhitzt. Nach Abdestillieren eines Teils des Pyridins wird das zurückbleibende, dunkelbraune Öl noch heiß in 100 ccm Wasser eingerührt, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Dazu wird das Rohprodukt in ca. 1 l Äthanol aufgeschlämmt, 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, von der ungelösten Substanz (Bisalloxazin-Derivat) abgesaugt, das Filtrat mit A-Kohle versetzt und heiß durch ein Faltenfilter filtriert. Nach eintägigem Stehenlassen im Kühlschrank werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

*4-Amino-5-p-toluolsulfonylamino-uracil (Ia):* Aus 7.1 g *4.5-Diamino-uracil* in 50 ccm absol. Pyridin und 9.5 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, Ausb. 14.1 g (95% d. Th.), aus Dimethylformamid farblose Nadeln, Schmp. 350°,  $R_F$  0.60,  $\lambda_{\max}$  264, 225  $m\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.22, 4.18.

$C_{11}H_{12}N_4O_4S$  (296.3) Ber. C 44.60 H 4.08 N 18.91 Gef. C 44.66 H 4.20 N 18.91

*3-Methyl-4-amino-5-p-toluolsulfonylamino-uracil (Ib):* Aus 7.8 g *3-Methyl-4.5-diamino-uracil* in 50 ccm absol. Pyridin und 9.5 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäure-*

chlorid, Ausb. 12.3 g (79% d. Th.), aus Äthanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 276—277° (Zers.),  $R_F$  0.67,  $\lambda_{\max}$  269, 226 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.22, 4.17.

$C_{12}H_{14}N_4O_4S$  (310.3) Ber. C 46.45 H 4.55 N 18.06 Gef. C 46.44 H 4.59 N 18.14

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-p-toluolsulfonylamino-uracil (1c)*: Aus 17.0 g *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* in 50 ccm absol. Pyridin und 20 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, Roh-Ausb. 27.2 g (84% d. Th.), aus Äthanol (Aktivkohle) 21.4 g (66% d. Th.) farblose Kristalle, Schmp. 234—235°,  $R_F$  0.78,  $\lambda_{\max}$  268, 226 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.22, 4.19.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$  (324.3) Ber. C 48.15 H 4.97 N 17.28 Gef. C 48.42 H 5.00 N 17.40

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-benzolsulfonylamino-uracil (1d)*: Aus 17.0 g *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* in 50 ccm absol. Pyridin und 17.7 g frisch dest. *Benzolsulfonsäurechlorid*, Ausb. 24.9 g (80% d. Th.), aus Methanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 274—275°,  $R_F$  0.73,  $\lambda_{\max}$  267, 220 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.18, 4.08.

$C_{12}H_{14}N_4O_4S$  (310.3) Ber. C 46.45 H 4.55 N 18.06 Gef. C 46.29 H 4.57 N 18.48

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-methansulfonylamino-uracil (1e)*: Aus 8.5 g *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* in 25 ccm absol. Pyridin und 5.7 g *Methansulfonsäurechlorid*, Ausb. 8.4 g (67% d. Th.), aus Methanol (Aktivkohle) farblose Nadeln, Schmp. 249—250° (unter Gasentwicklung),  $R_F$  0.47,  $\lambda_{\max}$  267, 229 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.18, 3.67.

$C_7H_{12}N_4O_4S$  (248.2) Ber. C 33.87 H 4.87 N 22.58 Gef. C 33.92 H 4.97 N 22.51

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-äthansulfonylamino-uracil (1f)*: Aus 8.5 g *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* in 25 ccm absol. Pyridin und 6.4 g *Äthansulfonsäurechlorid*. Nach 30 Min. langem Kochen unter Rückfluß bei Feuchtigkeitsausschluß wird das Pyridin weitgehendst bei 100° i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 15 ccm Wasser versetzt, unter gelegentlichem Reiben und Umrühren mehrere Tage stehengelassen und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 10.1 g (77% d. Th.), aus wenig Äthanol (Aktivkohle) große farblose Prismen, Schmp. 193—194°,  $R_F$  0.62,  $\lambda_{\max}$  267, 226 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.20, 3.64.

$C_8H_{14}N_4O_4S$  (262.2) Ber. C 36.64 H 5.38 N 21.37 Gef. C 36.99 H 5.39 N 21.20

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-[N-methyl-p-toluolsulfonylamino]-uracil (IVa)*: 16.2 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-p-toluolsulfonylamino-uracil* werden in 50 ccm 2n NaOH in der Kälte gelöst. Nach Zugabe von 50 ccm Wasser erwärmt man auf 60°, läßt innerhalb von 30 Min. unter Rühren 9 ccm *Dimethylsulfat* und gleichzeitig 2n NaOH unter Einhalten von pH 9 zutropfen, rührt 30 Min. bei 60° weiter, läßt danach unter weiterem Rühren bei 60° 3 ccm *Dimethylsulfat* und die zur pH-Konstanz von 9 erforderliche Menge 2n NaOH zutropfen, rührt 60 Min. bei 60°, läßt abkühlen, saugt die ausgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet scharf. Ausb. 14.2 g (84% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 300 ccm Methanol in Gegenwart von Aktivkohle verlieren die farblosen Nadeln beim Trocknen über  $P_2O_5$  i. Vak. Kristallalkohol und werden dabei milchigweiß. Ausb. 12.5 g (74% d. Th.), Schmp. 201°.  $R_F$  0.86,  $\lambda_{\max}$  267, 229 m $\mu$ ,  $\log \epsilon_{\max}$  4.21, 4.14.

$C_{14}H_{18}N_4O_4S$  (338.3) Ber. C 49.70 H 5.36 N 16.56 Gef. C 49.50 H 5.38 N 16.59

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-[N-äthyl-p-toluolsulfonylamino]-uracil (IVb)*: 32.4 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-p-toluolsulfonylamino-uracil* werden unter Rühren in 100 ccm 2n NaOH in der Kälte gelöst. Nach Zugabe von 100 ccm Wasser erwärmt man auf 80°, läßt innerhalb 1 Stde. unter Rühren 40 ccm *Diäthylsulfat* und gleichzeitig 2n NaOH unter Einhalten von pH 9 zutropfen, rührt 1 Stde. bei 80°, läßt abkühlen, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab, wäscht mit Wasser und trocknet über  $P_2O_5$  i. Vak. Ausb. 20.2 g (57% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus 270 ccm Äthanol in Gegenwart von Aktivkohle farblose Nadeln, die beim Trocknen

über  $P_2O_5$  i. Vak. Kristallalkohol verlieren. Ausb. 16.2 g (46% d. Th.), Schmp. 184–185°,  $R_F$  0.89,  $\lambda_{max}$  268, 230  $m\mu$ ,  $\log \epsilon_{max}$  4.25, 4.16.

$C_{15}H_{20}N_4O_4S$  (352.4) Ber. C 51.13 H 5.72 N 15.90 Gef. C 50.82 H 5.71 N 15.63

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil (Va)*

*Pikrat*: 150 ccm über Ätznatron getrocknetes und in einer Kühlfalle kondensiertes Ammoniak werden in einen 300-ccm-Erlenmeyer-Kolben gegeben, 6.8 g fein gepulvertes *1.3-Dimethyl-4-amino-5-[N-methyl-p-toluolsulfonylamino]-uracil* darin aufgeschlämmt und soviel Natrium in sehr kleinen Stückchen langsam zugegeben, bis die Farbe von Gelb nach Dunkelblau umschlägt. Nach vollständigem Verdunsten des Ammoniaks (vorsichtiges Eintauchen des Reaktionsgefäßes in warmes Wasser) gibt man zu dem trockenen Rückstand vorsichtig ca. 100 g fein zerstoßenes Eis und läßt sofort konz. Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion zutropfen. Die erhaltene Lösung wird mit Wasser auf 300 ccm verdünnt, mit wenig Aktivkohle kurz aufgeköcht, abgesaugt und heiß mit 6 g in Methanol gelöster *Pikrinsäure* versetzt. Nach Erkalten und mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank werden 9.1 g mit geringen Mengen Ammoniumpikrat und *Pikrinsäure* verunreinigtes Pikrat abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 7.1 g (86% d. Th.), Schmp. 194°.

$C_7H_{12}N_4O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (413.3) Ber. C 37.77 H 3.66 N 23.72 Gef. C 37.48 H 3.77 N 23.45

*Hydrochlorid*: In die Aufschlammung von 5 g *Pikrat* in 300 ccm absol. Benzol leitet man unter Rühren bei Feuchtigkeitsausschluß trockenen *Chlorwasserstoff* ein bis zur Entfärbung der Substanz, dann eine weitere Stde., saugt ab und wäscht mit absol. Benzol, anschließend mit absol. Äther. Ausb. 2.6 g (97% d. Th., bez. auf eingesetztes Pikrat), durch geringe Spuren *Pikrinsäure* noch schwach gelb gefärbt, Schmp. 259–261°.

Zu der Aufschlammung von 2.2 g *Hydrochlorid* in 3 ccm Wasser läßt man unter Rühren Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion zutropfen, saugt nach 10 Min. ab, wäscht mit wenig Aceton und trocknet die gelbliche Substanz i. Vak. kurze Zeit über  $P_2O_5$  bei 100°. Ausb. 1.4 g (76% d. Th., bez. auf eingesetztes Hydrochlorid) *1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil*, schwach hygroskopisch. Durch Sublimieren i. Hochvak. erhält man die Verbindung farblos, zunächst glasig, nach Verreiben kristallin, Schmp. nach Trocknen über  $P_2O_5$  i. Vak. bei 177–178°,  $R_F$  0.45,  $\lambda_{max}$  277, (232)  $m\mu$ ,  $\log \epsilon_{max}$  4.17, (3.60).

$C_7H_{12}N_4O_2$  (184.2) Ber. C 45.64 H 6.57 N 30.42 Gef. C 45.86 H 6.58 N 30.79

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-äthylamino-uracil (Vb)*

*Pikrat*: Wie vorstehend beschrieben aus 7.0 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-[N-äthyl-p-toluolsulfonylamino]-uracil* in 150 ccm flüss. Ammoniak durch Spaltung mit Natrium, nach Verdünnen der salzsauren Lösung mit Wasser auf 300 ccm und Ausfällen des Pikrates mit 6 g *Pikrinsäure* in 100 ccm Methanol Ausb. 8.8 g Roh-Pikrat, nach Umkristallisieren aus Wasser Ausb. 6.9 g (80% d. Th.), Schmp. 193–194°.

$C_8H_{14}N_4O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$  (427.3) Ber. C 39.35 H 4.01 N 22.95 Gef. C 39.50 H 3.90 N 22.78

*Hydrochlorid*: Aus 6 g *Pikrat*, wie vorstehend beschrieben, 3.1 g (90% d. Th., bez. auf eingesetztes Pikrat), Schmp. 249–251°, das, wie vorstehend beschrieben, in die freie Verbindung umgewandelt wird.

Ausb. 1.8 g (71% d. Th., bez. auf eingesetztes Hydrochlorid) *1.3-Dimethyl-4-amino-5-äthylamino-uracil*, nach Sublimieren i. Vak. Schmp. 130–131°,  $R_F$  0.51,  $\lambda_{max}$  277, (232)  $m\mu$ ,  $\log \epsilon_{max}$  4.13, (3.55).

$C_8H_{14}N_4O_2$  (198.2) Ber. C 48.47 H 7.12 N 28.27 Gef. C 48.81 H 6.97 N 28.50

*Coffein (VI) aus 1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil*: 200 mg *1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil* werden mit 1 ccm *Formamid* 30 Min. auf 190° erhitzt, nach Erkalten die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit wenig Wasser und Aceton gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. und Misch-Schmp. 234–235°, Lit.<sup>6)</sup>: 234–235°.

*7-Äthyl-theophyllin (VII) aus 1.3-Dimethyl-4-amino-5-äthylamino-uracil*: 200 mg *1.3-Dimethyl-4-amino-5-äthylamino-uracil* werden mit 1 ccm *Formamid* 30 Min. auf 190° erhitzt, nach mehrstündigem Stehenlassen im Kühlschrank die ausgefallenen Kristalle abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 152 bis 153°, Lit.<sup>6)</sup>: 154°.

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-[N-nitroso-N-methyl-amino]-uracil (VIII)*: 2.2 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil-hydrochlorid* werden in 30 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst, mit Aktivkohle kurz aufgekocht, abgesaugt und das Filtrat in Eis/Kochsalz-Mischung bis zur Bildung von Eiskristallen gekühlt. Man läßt eine auf 0° gekühlte Lösung von 0.8 g *Natriumnitrit* in 5 ccm Wasser sowie 3 Tropfen konz. Salzsäure zutropfen, hält die Reaktionslösung 1 Stde. bei 0°, erwärmt langsam auf Raumtemperatur und anschließend kurze Zeit auf 70–80°. Nach Extraktion mit Chloroform und Einengen des erhaltenen Extraktes werden die gelblichen Kristalle abgesaugt. Ausb. 1.3 g (61 % d. Th.), aus Methanol (Aktivkohle) farblose Kristalle, Schmp. 180–182° (unter Gasentwicklung).

$C_7H_{11}N_5O_3$  (213.1) Ber. C 39.43 H 5.20 N 32.85 Gef. C 39.35 H 5.30 N 32.65

*4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chloride (X) (Allgemeine Vorschrift)*: Die *4-Amino-5-formylamino-uracile (IX)* werden in absol. *Pyridin* aufgeschlämmt, mit frisch gereinigtem *Sulfochlorid* versetzt, langsam im Wasserbad bei Feuchtigkeitsausschluß auf 80° erwärmt und 1 Stde. bei dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionsmischung erstarrt hierbei unter Erwärmen zu einer gelben, viskosen Substanz, die nach Erkalten scharf abgesaugt, mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wird.

*1.3-Dimethyl-4-amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorid (Xa)*: Aus 19.8 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-formylamino-uracil* in 50 ccm absol. *Pyridin* und 20 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, Ausb. 24.0 g (81 % d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 203–204° (Zers.).

$C_{12}H_{14}N_5O_2 \cdot Cl$  (295.7) Ber. C 48.73 H 4.77 Cl 11.99 N 23.68  
Gef. C 48.36 H 4.60 Cl 11.95 N 23.32

*Perchlorat*: Aus 1 g der vorstehenden Verbindung in 30 ccm Wasser und 1 ccm *Perchlorsäure* und Umkristallisieren aus Wasser, Schmp. 192–193° (Zers.), gelbe Spieße.

*Pikrat*: Aus heißer, wäßriger Lösung des vorstehenden Pyridiniumchlorids und wäßr. *Pikrinsäure*lösung, Schmp. 191–192° (Zers.), gelbe Nadeln (aus Wasser).

*Quecksilbersalz*: Aus heißer, wäßriger Lösung des Pyridiniumchlorids und wäßriger *Quecksilber(II)-chlorid*-Lösung, Schmp. 184–186° (Zers.), feine gelbe Nadeln (aus Wasser).

*Umsetzungen des 1.3-Dimethyl-4-amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorids (Xa)*

a) *Mit methanol. Salzsäure*: 1.5 g *Xa* werden in 50 ccm methanol. Salzsäure 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, wobei die Reaktionsmischung entfärbt wird, nach Abkühlen werden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit wenig Wasser aufgeschlämmt, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, abgesaugt und gewaschen. Die erhaltene Verbindung stimmt in Schmp., Misch-Schmp. und papierchromatographisch mit *1.3-Dimethyl-4.5-diamino-uracil* überein.

<sup>6)</sup> H. BILTZ und A. BECK, J. prakt. Chem. [2] 118, 206/208 [1927].

b) *Thermische Zersetzung*: 1 g *Xa* wird 15 Min. unter Normaldruck in einer Sublimationsapparatur auf 220° erhitzt, wobei unter Entfärbung der Verbindung starker Pyridin-Geruch auftritt. Nach Abkühlen sublimiert bei steigender Temperatur zuerst *Pyridin-hydrochlorid*, danach *Theophyllin*, das aus Wasser umkristallisiert wird. Schmp. und Misch-Schmp. 271 bis 272°, Lit.<sup>7)</sup>: 269°.

*1-Methyl-4-amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorid (Xb)*: Aus 3.7 g *1-Methyl-4-amino-5-formylamino-uracil* in 15 ccm absol. *Pyridin* und 4.0 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, Ausb. 5.4 g (95% d. Th.), gelbe Nadeln, Schmp. 197–198° (Zers.).

*Perchlorat*: Schmp. 194–196° (Zers.), gelbe Kristalle.

$C_{11}H_{12}N_5O_2]ClO_4$  (345.7) Ber. C 38.21 H 3.50 N 20.26 Gef. C 38.67 H 3.51 N 20.06

*Pikrat*: Schmp. 193–194° (Zers.), gelbe Kristalle.

*Quecksilbersalz*: Schmp. 204–205°, gelbe Kristalle, nach dem Schmelzen erfolgt wieder Erstarren.

*3-Methyl-4-amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorid (Xc)*: Aus 9.2 g *3-Methyl-4-amino-5-formylamino-uracil* in 30 ccm absol. *Pyridin* und 10 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, Ausb. nach gründlichem Auswaschen der gelben Verbindung mit Methanol 11.2 g (79% d. Th.), Schmp. oberhalb von 250° (langsame Zers.).

*Perchlorat*: Schmp. oberhalb von 220° (langsame Zers.), gelb.

$C_{11}H_{12}N_5O_2]ClO_4$  (345.7) Ber. C 38.21 H 3.50 N 20.26 Gef. C 38.29 H 3.55 N 19.85

*Pikrat*: Schmp. oberhalb von 180° (langsame Zers.), gelb.

*Quecksilbersalz*: Schmp. 169–171° (Zers.), gelb.

*4-Amino-5-[pyridinio-methylenamino]-uracil-chlorid (Xd)*: Aus 17.0 g *4-Amino-5-formylamino-uracil* in 50 ccm absol. *Pyridin* und 20 g frisch aus Petroläther umkrist. *p-Toluolsulfonsäurechlorid* nach gründlichem Auswaschen der gelben Verbindung mit Methanol, Ausb. 24.3 g (91% d. Th.), Schmp. oberhalb von 250° (langsame Zers.).

*Perchlorat*: Schmp. oberhalb von 250° (langsame Zers.), gelb.

$C_{10}H_{10}N_5O_2]ClO_4$  (331.6) Ber. C 36.21 H 3.04 N 21.12 Gef. C 36.05 H 3.15 N 21.22

*Pikrat*: Schmp. oberhalb von 200° (langsame Zers.), gelb.

*Quecksilbersalz*: Schmp. oberhalb von 200° (langsame Zers.), gelb.

<sup>7)</sup> H. BREDERECK, I. HENNIG, W. PFLEIDERER und G. WEBER, Chem. Ber. 86, 333 [1953].