

Wolfgang Pfeleiderer, Lore Grözinger*) und Ferenc Sági**)

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XIX¹⁾

Über die Umsetzung von Glyoxylsäure-äthylester mit 4-Amino-uracilen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 18. Mai 1966)

Bei der Umsetzung von 4-Amino-uracilen mit Glyoxylsäure-Derivaten erfolgt die Verknüpfung der beiden Pyrimidinringe nicht, wie bisher angenommen, über die 4-Amino-gruppen sondern im Sinne einer Aldol-Typ-Kondensation über die C-5-Atome. Durch Alkalibehandlung bzw. thermische Cyclisierung werden Pyrrolo[2.3-*d*]pyrimidin-Derivate gebildet.

Wir haben früher²⁾ berichtet, daß 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (**1**) mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal zum Diamino-essigsäure-äthylester **4** reagiert und bei der alkalischen Verseifung die Säure **5** liefert. Die Erkenntnis³⁾ jedoch, daß die 4-Amino-gruppe in **1** einer vinylogenen Säureamidgruppierung angehört und somit auch ihre Nucleophilität sehr stark abgeschwächt ist, ließ uns an der Richtigkeit der angenommenen Strukturen **4** und **5** zweifeln; ebenso auch die Acylierung von **1**, die mit Acetanhydrid und Ameisensäure-essigsäure-anhydrid zu einer 5-Acylsubstitution⁴⁾ führt.

Viel wahrscheinlicher erschien uns hierauf die Formulierung im Sinne eines Bis-[4-amino-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-essigsäure-äthylesters (**9**), was sich dann auch dadurch beweisen ließ, daß das 4-Amino-1.3.5-trimethyl-uracil (**3**) mit Glyoxylsäureester unter gleichen Reaktionsbedingungen keine Reaktion zeigt. Beim Versuch, **9** mit Natriumhydrogencarbonat-, Natriumcarbonat-Lösung oder *n*/10 NaOH zu verseifen, entsteht nicht die entsprechende Säure **10**, sondern nach der C,H,N-Analyse das Kondensationsprodukt **6**. Für diese Cyclisierung spricht neben dem Auftreten einer neuen Absorptionsbande bei 328 μ im UV-Spektrum auch der erwartete, relativ hochliegende saure pK_a -Wert (Tab. 1) von 7.17 sowie die erfolgreiche saure Hydrolyse der Aminogruppe in **6** zur Hydroxygruppe in **8**, die der Verseifung von **1** zur 1.3-Dimethyl-barbitursäure³⁾ entspricht. **8** wird interessanterweise auch durch mehrstündiges Kochen von **1** mit Chloralhydrat in wäßrigem

*) Teil der Diplomarb. L. Grözinger, Techn. Hochschule Stuttgart 1961.

**) Teil der Dissertat. F. Sági, Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

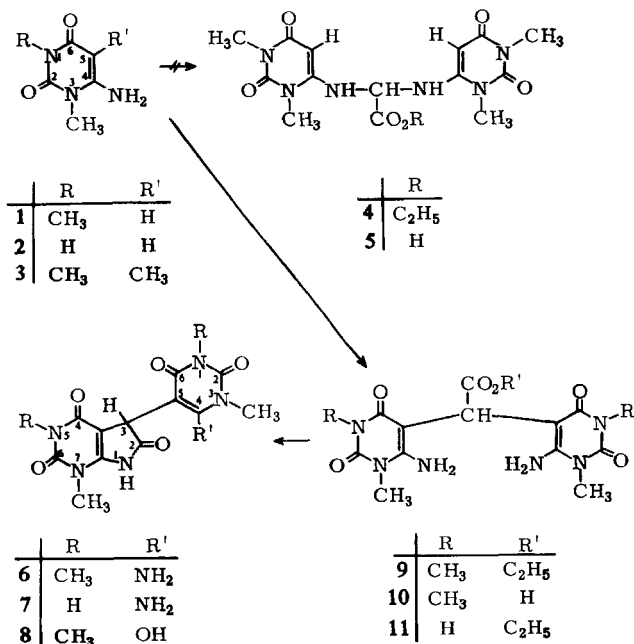
1) XVIII. Mitteil.: E. Bühler und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

2) W. Pfeleiderer und I. Geissler, Chem. Ber. **87**, 1274 (1954).

3) W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. **612**, 158 (1958).

4) W. Pfeleiderer und G. Strauss, Liebigs Ann. Chem. **612**, 173 (1958).

Medium als Hauptreaktionsprodukt gebildet, wobei man annehmen darf, daß zunächst ein Bis-[2.4-dioxo-tetrahydropyrimidinyl]-trichlormethyl-methan-Derivat entsteht, das dann der cyclisierenden Kondensation und sauren Hydrolyse unterliegt.



Um die Säure **10** zu erhalten, haben wir **1** mit glyoxylsaurem Natrium umgesetzt. Nach Kochen in Wasser und vorsichtigem Ansäuern der Reaktionslösung in der Kälte wird **10** in farblosen Kristallen erhalten. Die Substanz zeigt das erwartete Uracilspektrum, einen pK_a -Wert von 4.43, der dem einer substituierten Essigsäure entspricht, sowie bei 222° einen Schmelzpunkt unter Aufschäumen und anschließender Verfestigung. Da **9** analoges Schmelzverhalten zeigt, wurden die neugebildeten Substanzen näher untersucht und papierchromatographisch in beiden Fällen als **6** identifiziert.

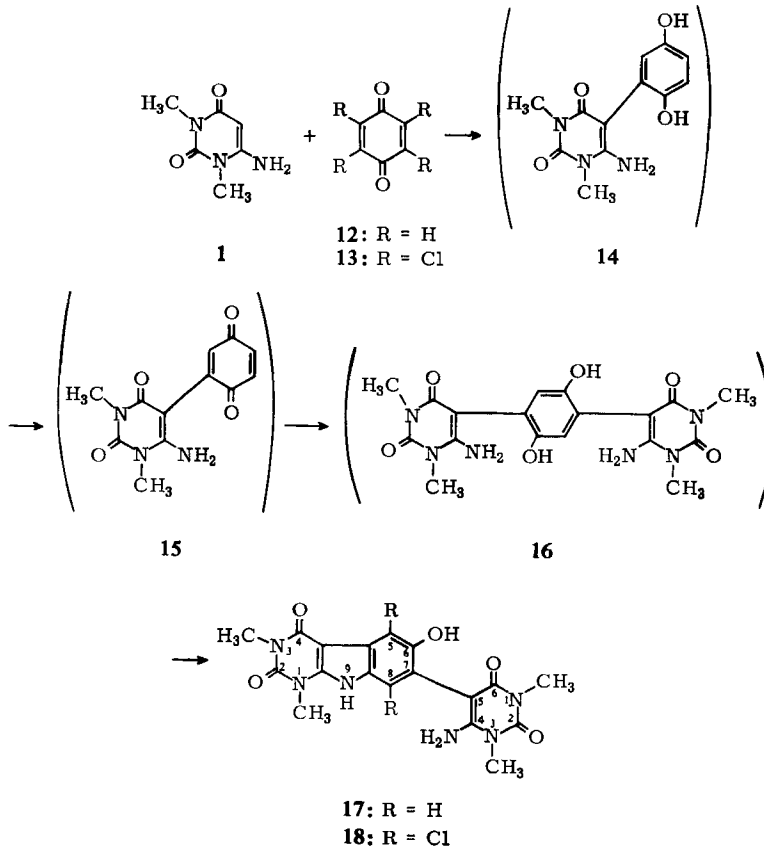
Erwartungsgemäß reagierte das 4-Amino-3-methyl-uracil (**2**) mit Glyoxylsäureester analog zum Bis-[4-amino-2.6-dioxo-3-methyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-essigsäure-äthylester (**11**), der sowohl eine thermische als auch eine basenkatalysierte Cyclisierung zu **7** zeigt.

Um das interessante Reaktionsverhalten von **1** umfassender kennenzulernen, haben wir es schließlich auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit zum β -Aminocrotonsäureester analog diesem mit *p*-Benzochinon (**12**)^{5,6,7} und Chloranil (**13**) umgesetzt.

⁵⁾ C. D. Nenitzescu, Bull. Soc. chim. Romania **11**, 37 (1929), C. A. **24**, 110 (1930).

⁶⁾ R. J. S. Beer, H. F. Davenport und A. Robertson, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1262.

⁷⁾ G. Domschke und H. Fürst, Chem. Ber. **92**, 3244 (1959).



Wir nehmen an, daß **1** mit *p*-Benzochinon in bekannter Weise unter 1,4-Addition zunächst zu **14** reagiert, worauf eine Oxido-Reduktion mit überschüssigem **12** zu **15** folgt, das erneut ein Mol **1** zu **16** addiert, um sich schließlich unter einseitiger Cyclisierung zum 9*H*-Tetrahydropyrimido[4.5-*b*]indol **17** zu stabilisieren. Für diese Struktur sprechen die C,H,N-Analyse, die Alkalilöslichkeit des Produktes sowie das Protonenresonanzspektrum in CF₃CO₂H, das bei 3.55 und 3.75 ppm 2 Vinylprotonen und vier verschiedene Methylgruppen (1.75, 1.81, 1.85 und 1.88 ppm) zu erkennen gibt, wogegen bei einem zweifachen Ringschluß zu einem Pentacyclus aus Symmetriegründen lediglich zwei Methylgruppen in Erscheinung treten dürften.

Für das Umsetzungsprodukt von **1** mit Chloranil (**13**) nehmen wir auf Grund der sehr ähnlichen physikalischen Eigenschaften, wie Alkalilöslichkeit und UV-Absorption, sowie dem NMR-Spektrum, das erneut 4 verschiedene Methylgruppen anzeigt, eine analoge Struktur **18** an. Unterstützt wird diese Formulierung ferner durch ein Massenspektrum, das einen M⁺-Peak mit den Massenzahlen 466 und 468 aufweist und auf Grund der Isotopenverteilung die Anwesenheit von zwei kovalent gebundenen Chloratomen im Molekül eindeutig bestätigt.

Tab. 1. Physikalische Konstanten der untersuchten Verbindungen

	pK _a -Wert in H ₂ O (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren				pH-Wert	Molekülart
		λ _{max} (mμ)		log ε _{max}			
9		[242]	267	[4.04]	4.45	Methanol	0
10	4.43 ± 0.03	[242]	260	[3.96]	4.37	1.0	0
		[240]	269	[3.96]	4.37	7.0	--
11		242	267	4.03	4.40	Methanol	0
6	7.17 0.15	248 254	268 328	4.15 4.15	4.23 3.65	Methanol	0
			268 330		4.23 3.56	5.0	0
7		223	270 310	4.45	4.18 3.87	10.0	--
		229 253	267 325	4.29 4.14	4.22 3.75	Methanol	0
8	2.04 0.04 8.13 0.1		289		3.90	-0.89	0
			262 287		4.30 3.94	6.0	--
17		222 264	309	4.40 4.25	4.08	12.0	--
		224	276 [341]	4.32	4.63 [3.41]	13.0	--
18		226	278 344	4.37	4.69 3.75	13.0	--

0 = Neutalmolekül; -- = Monoanion und -- = Dianion. [] Schulter.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Dr. Hürzeler von der Ciba AG, Basel, für die Aufnahme und Diskussion des Massenspektrums recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

Bis-[4-amino-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-essigsäure-äthylester (9): 15 g *4-Amino-1.3-dimethyl-uracil (1)* werden in 400 ccm Wasser in der Siedehitze gelöst, mit 21 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und anschließend 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und saugt nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank den ausgefallenen Niederschlag ab (11.1 g). Man kristallisiert aus 270 ccm Äthanol mit Aktivkohle um und trocknet bei 100°. Ausb. 8.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 247–248° (unter Aufschäumen und anschließender Wiederverfestigung).

C₁₆H₂₂N₆O₆ (394.4) Ber. C 48.72 H 5.62 N 21.31 Gef. C 49.14 H 5.46 N 21.47

Bis-[4-amino-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-essigsäure (10): 2.5 g **1** und 1.0 g *glyoxylsaurer Natrium* werden in 80 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt auf 20 ccm ein und säuert nach Erkalten mit verd. Salzsäure auf pH 2 an. Nach zweitägigem Belassen im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.7 g). Aus 12 ccm Äthanol/Wasser (1:1) (mit Aktivkohle) kommen 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 222° (unter Gasentwicklung, anschließendem Festwerden und einem 2. Schmp. bei 284°).

C₁₄H₁₈N₆O₆ (366.3) Ber. C 45.90 H 4.96 N 22.84 Gef. C 45.66 H 5.29 N 22.75

Bis-[4-amino-2.6-dioxo-3-methyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-essigsäure-äthylester (11): 5.0 g *4-Amino-3-methyl-uracil (2)* werden in 1 l Wasser in der Siedehitze gelöst, mit 7.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und stellt über Nacht in den Eisschrank. Der Niederschlag wird gesammelt und bei 100° getrocknet (5 g). Aus sehr viel Methanol 3 g farblose Kristalle vom Schmp. 272–274° (Schäumen).

C₁₄H₁₈N₆O₆ · 2 H₂O (402.4) Ber. C 41.79 H 5.51 N 20.89 Gef. C 41.46 H 4.92 N 21.20

2.4.6-Trioxo-5,7-dimethyl-3-[4-amino-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-hexahydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (6)

a) 1,4 g **9** werden in 60 ccm 2*n* NaHCO₃ 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten fällt man das Reaktionsprodukt durch Zugabe von 60 ccm 2*n* H₂SO₄ aus. Nach Absaugen wird bei 100° getrocknet (0,85 g). Zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser (mit Aktivkohle) liefert 0,3 g farblose Kristalle vom Schmp. 310° (Schäumen).

b) 4 g **9** werden in 150 ccm *n*/10 NaOH durch gelindes Erwärmen gelöst. Man läßt abkühlen und säuert nach einiger Zeit mit 15 ccm 2,5 *n* H₂SO₄ an. Das Rohprodukt (2,6 g) ergibt aus Wasser 1 g farblose Kristalle vom Schmp. 310° (Schäumen).

C₁₄H₁₆N₆O₅ (348,3) Ber. C 48,27 H 4,63 N 24,13 Gef. C 48,30 H 4,63 N 24,11

2.4.6-Trioxo-7-methyl-3-[4-amino-2,6-dioxo-3-methyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-hexahydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (7): 3,0 g **11** werden in 150 ccm *n*/10 NaOH bei Raumtemp. gelöst. Nach 1 Stde. wird mit 300 ccm *n*/10 H₂SO₄ angesäuert und der ausfallende Niederschlag nach mehreren Stdn. abgesaugt. Nach Waschen mit Wasser und Äthanol wird bei 100° getrocknet (1,8 g). Zur Reinigung löst man in 90 ccm *n*/10 NaOH und tropft die Lösung in 180 ccm auf 85° erwärmte *n*/10 H₂SO₄ ein. Der Niederschlag wird gesammelt, gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 1,6 g farblose Kristalle vom Schmp. 300–301° (Zers.).

C₁₂H₁₂N₆O₅·H₂O (338,3) Ber. C 42,60 H 4,17 N 24,85 Gef. C 43,19 H 4,23 N 24,82

2.4.6-Trioxo-5,7-dimethyl-3-[4-hydroxy-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-hexahydro-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin (8)

a) 1,0 g **6** wird in 75 ccm 0,1*n* HCl 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei das Produkt langsam in Lösung geht. Nach beendeter Reaktion wird am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt und der Rückstand aus 12 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) umkristallisiert. Ausb. 0,6 g farblose Kristalle vom Schmp. 281–282° (Zers.), ab 267° beginnendes Sintern.

b) 5,0 g **1** werden in 150 ccm Wasser heiß gelöst, mit 5,3 g Chloralhydrat versetzt und 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aus der dunkelroten Lösung scheiden sich rot gefärbte Kristalle ab, die abgesaugt und mit wenig Wasser und Äthanol gewaschen werden (2,2 g). Aus 45 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) (mit Aktivkohle) kommen 1,8 g farblose Kristalle vom Schmp. 281–282° (Zers.), ab 265° beginnendes Sintern.

C₁₄H₁₅N₅O₆ (349,3) Ber. C 48,16 H 4,33 N 20,05 Gef. C 48,05 H 5,05 N 19,66

*6-Hydroxy-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-[4-amino-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidinyl-(5)]-9H-tetrahydro-pyrimido[4,5-*b*]indol (17)*: 10 g **1** werden in 250 ccm Wasser in der Hitze gelöst, anschließend mit einer heißen Lösung von 10 g *p*-Benzochinon in 300 ccm Wasser versetzt und 5 Min. unter Rühren rückfließend gekocht. Der abgeschiedene kakaobraune Niederschlag wird heiß abgesaugt und mit viel kochendem Wasser und Äthanol gewaschen. Das nach Trocknen erhaltene Rohprodukt (13 g) löst man in 50 ccm Dimethylsulfoxid, behandelt mit Aktivkohle und läßt nach Filtrieren abkühlen. Aus der undurchsichtigen dunklen Lösung scheiden sich farblose Blättchen ab, die nach Absaugen mit wenig Dimethylsulfoxid und anschließend mit viel Wasser und Äthanol gewaschen werden. Ausb. 4 g farblose Kristalle vom Schmp. 375°.

C₁₈H₁₈N₆O₅·H₂O (416,4) Ber. C 51,92 H 4,84 N 20,18 Gef. C 51,64 H 5,16 N 20,65

Zur Kristallwasserbestimmung wurde 1 Tag bei 120° und anschließend 4 Tage bei 140° i. Vak. über P₂O₅ getrocknet: Ber. H₂O 4,31, gef. H₂O 4,06.

C₁₈H₁₈N₆O₅ (398,4) Ber. C 54,27 H 4,55 N 21,10 Gef. C 54,59 H 5,13 N 21,29

5.8-Dichlor-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,3-dimethyl-7-[4-amino-2,6-dioxo-1,3-dimethyl-tetrahydro-pyrimidinyl-(5)]-9H-tetrahydro-pyrimido[4,5-b]indol (**18**): 25.0 g **1** werden in 1 l n-Butanol in der Hitze gelöst und nach Zusatz von 21 g Chloranil 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Unter Verfärbung der Reaktionslösung scheiden sich allmählich braune Kristalle ab, die nach Abkühlen gesammelt, mit heißem Butanol und Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet werden (17.4 g). Zur Reinigung wird die Substanz entweder in 0.5 n NaOH gelöst und mit heißer 1 n Essigsäure wieder gefällt oder aus Dimethylsulfoxid vorsichtig umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_{18}H_{16}Cl_2N_6O_5$ (467.3) Ber. C 46.24 H 3.44 Cl 15.21 N 17.98

Gef. C 45.55 H 4.08 Cl 15.14 N 17.73

[220/66]