

HELLMUT BREDERECK, GOTTFRIED KUPSCHE
und HELMUT WIELAND

Synthesen in der Purinreihe, IX¹⁾

Synthesen in der Reihe der 4-Amino- und 4.5-Diamino-uracile
Die Konstitution des Coffein-hydroxymethylats

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

(Eingegangen am 15. November 1958)

Die Synthese des 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracils wird beschrieben.
Das daraus erhaltene 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil erweist sich als identisch mit dem lange bekannten „Coffein-hydroxymethylat“. — Die große Reaktionsfähigkeit des Broms im 1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil wird durch zahlreiche Umsetzungen gezeigt. —

Die Synthese des 5-Amino-4-methylamino-uracils wird beschrieben.

Bei der Methylierung des 4.5-Diamino-uracils mit Dimethylsulfat bei p_{H} 8—8.5 haben wir²⁾ früher als höchstmethylierte Verbindung ein Tetramethyllderivat (Schmp. 194°) erhalten, dem wir damals die Konstitution eines 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracils zuschrieben. Diese Konstitution glaubten wir aus der Umsetzung unserer Methylverbindung mit Acetanhydrid zu 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin ableiten zu können.

Von verschiedenen Arbeitsrichtungen her kamen wir nochmals mit der Tetramethylverbindung in Berührung und mußten daraus die Unrichtigkeit der von uns abgeleiteten Konstitution erkennen:

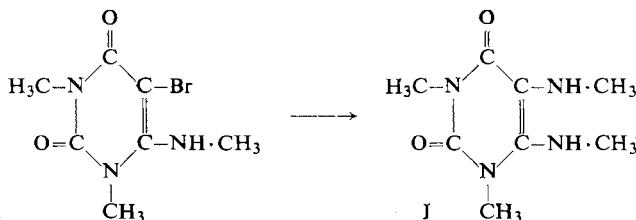
Bei der alkalischen Aufspaltung der angeblichen 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure — über die Nichtexistenz dieser Verbindung berichteten wir in der vorstehenden Mitteilung — hatten BILTZ und Mitarbb.³⁾ eine Verbindung vom Schmelzpunkt 290° erhalten, der sie die Konstitution eines 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracils zuschrieben. Der hohe Schmelzpunkt schien uns von vornherein unvereinbar mit der angegebenen Konstitution. In der Meinung, daß die oben angeführte, von uns früher dargestellte Tetramethylverbindung die angenommene Konstitution besitzt, haben wir mit ihr einige Reaktionen durchgeführt. Dabei stellten wir fest, daß mit Amiensäure, Chlorameiensäure-äthylester, Thiophosgen und Thiokohlensäureester-chlorid keine Umsetzung eintritt. Daraus mußten wir folgern, daß die von uns für unsere Tetramethylverbindung angenommene Konstitution nicht zutrifft. Wir haben daher erneut die Synthese des 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracils in Angriff genommen.

¹⁾ VIII. Mitteil.: H. BREDERECK, G. KUPSCHE und H. WIELAND, Chem. Ber. **92**, 566 [1959], vorstehend.

²⁾ IV. Mitteil.: H. BREDERECK, J. HENNIG, W. PFLEIDERER und O. DESCHLER, Chem. Ber. **86**, 845 [1953].

³⁾ H. BILTZ, H. BÜLOW und D. HEIDRICH, Liebigs Ann. Chem. **426**, 237 [1922].

W. PFLEIDERER und K. H. SCHÜNDEHÜTTE⁴⁾ hatten durch Chlorierung der Dimethylbarbitursäure das 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil und daraus mit Methylamin das 1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil erhalten. Durch Einwirkung von Brom erhielten wir die 5-Bromverbindung, die bei erneuter Umsetzung mit Methylamin das 1.3-Dimethyl-4,5-bis-methylamino-uracil (I) ergab. Bei dieser Reaktion überraschte uns der verhältnismäßig leichte Austausch des Broms gegen die Methylaminogruppe (s. u.).



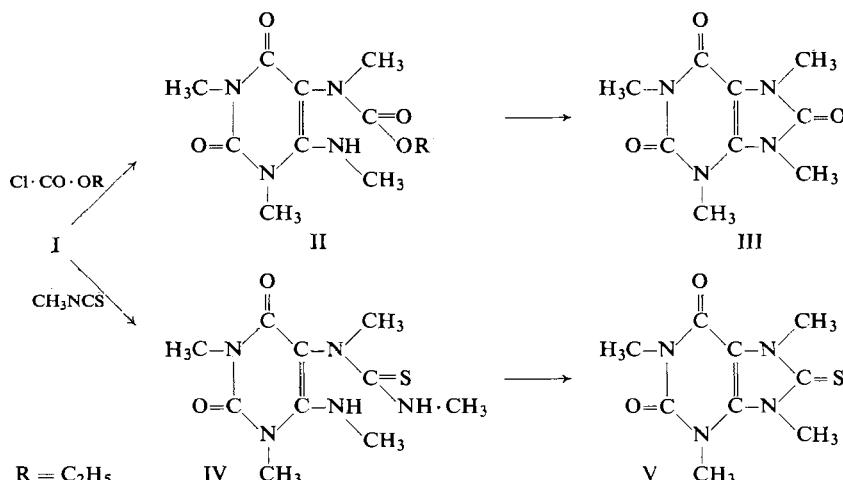
Die Konstitution I, die sich schon aus dem Gang der Synthese ergab, ließ sich durch das UV-Spektrum sowie eine Reihe von Umsetzungen zu Verbindungen bekannter Konstitution sicherstellen:

Das UV-Spektrum von I entspricht dem Spektrum ähnlich gebauter 4,5-Diamino-uracile (Tab. 1).

Tab. 1. UV-Spektren von 4,5-Diamino-uracilen

Verbindung	λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon$	λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon$
1.3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil	285	3.85	236	3.56
4,5-Bis-methylamino-uracil	280	4.10	—	
Verbindung I	285	4.12	—	

Die Umsetzung von I mit Chlorameisensäureester führte zum Urethan II, das sich durch Erhitzen über den Schmelzpunkt in die bekannte 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure



4) Liebigs Ann. Chem. 612, 158 [1958].

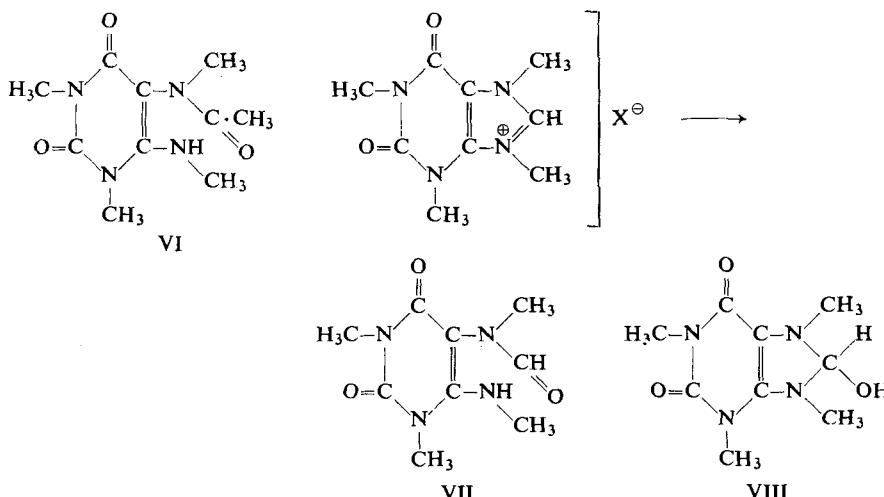
(III) überführen ließ. Mit Methylsulfat setzte sich I zum Thioharnstoffderivat IV um, das beim Erhitzen in salzsaurer Lösung in 1,3,7,9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure (V) überging.

Die Acylierung von I mit Acetanhydrid führte zur 5-Acetylaminoverbindung VI, mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid bzw. Ameisensäure zur 5-Formylaminoverbindung VII. Die Acylierung an der 5-Aminogruppe ist verständlich: Nach dem Vinylogieprinzip besitzt die 4-Aminogruppe den Charakter einer Säureamid-Aminogruppe, während die 5-Aminogruppe normal basischen Charakter aufweist. Die 4,5-Bis-methylamino-Verbindung I und die 5-Formylverbindung VII zeigen nun völlig andere Eigenschaften als die Biltzschen Abbauprodukte aus der Tetramethyl-desoxyharnsäure. Zum Vergleich seien die Schmelzpunkte angeführt:

Schmp. von I : 144° (nach Biltz 290°)

Schmp. von VII: 159° (nach Biltz $259-260^\circ$)

In der vorstehenden Mitteilung haben wir über Tetramethyl-xanthiniumsalze (Nitrat, Jodid, Methylsulfat, Perchlorat) berichtet, die man u. a. durch Quaternierung von Coffein erhält. Bei Zugabe von 1 Äquivalent Natronlauge erhielten wir aus diesen Salzen die Formylverbindung VII. Dieser Übergang erfolgt außerordentlich leicht: unmittelbar nach dem Auflösen in wässriger Pufferlösung von $p_{\text{H}} 10$ lässt sich spektroskopisch nur noch VII nachweisen:



Es steht noch die Beantwortung der Frage aus, ob es sich bei VII um die Formylverbindung oder um das tautomere Carbinol, das 1.3.7.9 Tetramethyl-8-hydroxy-7.8-dihydro-xanthin (VIII) handelt. Wir haben daher die UV-Spektren (in H_2O bzw. CH_3OH) unserer neuen Acylderivate VI und VII mit zahlreichen 5-Acylamino-uracilen verglichen (Tab. 2).

Die sehr große Ähnlichkeit der spektroskopischen Daten von VI und VII mit denjenigen der anderen 5-Acylaminoverbindungen darf zunächst als starker Hinweis auf ihre übereinstimmende Konstitution angesehen werden. Der Vergleich des UV-

Spektrums von VII mit dem der entsprechenden nichtacylierten Verbindung spricht dafür, daß es sich bei VI und VII und damit bei allen in Tab. 2 aufgeführten Verbindungen um 5-Acylamino- und nicht um Carbinolverbindungen (entsprechend VIII) handelt.

Tab. 2. UV-Spektren von 5-Acylamino-uracilen

Verbindung	$\lambda_{\text{max}} (\text{m}\mu)$	$\log \epsilon$
4-Methylamino-5-acetamino-uracil	270	4.33
4-Methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil	268	4.10
4-Methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracil	270	4.34
1,3-Dimethyl-4-amino-5-formamino-uracil	267	4.25 ⁵⁾
1,3-Dimethyl-4-amino-5-acetamino-uracil	267	4.24 ⁵⁾
1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-acetamino-uracil	272	4.26 ⁵⁾
VI	274	4.20
VII	271	4.21
1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil-hydrochlorid	266	4.17 ⁵⁾

In Abbild. 1 sind die UV-Spektren von 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil in Wasser und $n/10$ HCl aufgezeichnet, außerdem das Spektrum von VII in Methanol.

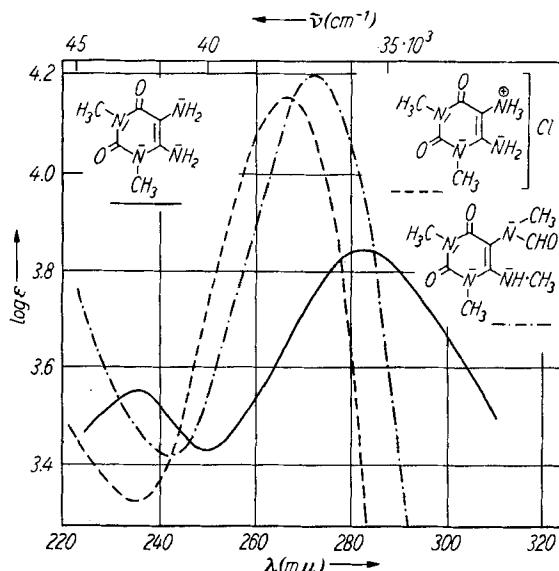


Abbildung 1. UV-Spektren von 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracil in H_2O (—) und in $n/10$ HCl (---) sowie von 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil (VII) in Methanol (·-·-·)

Es zeigt sich, daß das freie Elektronenpaar der 5-Aminogruppe die Absorption des Uracils stark beeinflußt. Diese Beeinflussung verschwindet, sobald man die Aminogruppe protoniert oder, was einen ähnlichen Effekt bewirkt, acyliert. Im letzte-

⁵⁾ Dissertat. K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Techn. Hochschule Stuttgart 1956.

ren Fall wird das Elektronenpaar durch die Mesomerie mit der Acylgruppe dem Uracilsystem entzogen. Läge anstelle einer Acylaminostruktur die Carbinolstruktur vor, so wäre eine ähnliche Absorptionskurve wie für 4,5-Diamino-uracil zu erwarten gewesen.

Die Möglichkeit eines tautomeren Gleichgewichts zwischen VII und VIII glauben wir ebenfalls ausschließen zu können. Das UV-Spektrum von VII in wäßriger Lösung erweist sich über einen weiten $p\text{H}$ -Bereich (1–10) als konstant.

Dem durch Umsetzung von 1.3.7.9-Tetramethyl-xanthiniumjodid mit Silberoxyd erhaltenen 1.3.7.9-Tetramethyl-xanthiniumhydroxyd (Coffein-hydroxymethylat) vom Schmp. 137–138° wurde eine Struktur zugeschrieben⁶⁾, die im Sinne unserer heutigen Auffassung als Base IX zu formulieren wäre. Da die wäßrige Lösung neutral reagiert, scheidet aber diese Formulierung von vornherein aus. Wir haben die Verbindung nach den Angaben der Literatur dargestellt und nach Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Äther den dort angegebenen Schmelzpunkt gefunden; aber bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester erwies sich die Verbindung durch Schmp. (156°), Misch-

Schmp. (156°) und Spektrum als identisch mit der Formylverbindung VII. Daß nicht während des Umkristallisierens eine Änderung der Struktur eingetreten ist, ergibt sich daraus, daß schon das Spektrum der nichtumkristallisierten Verbindung praktisch

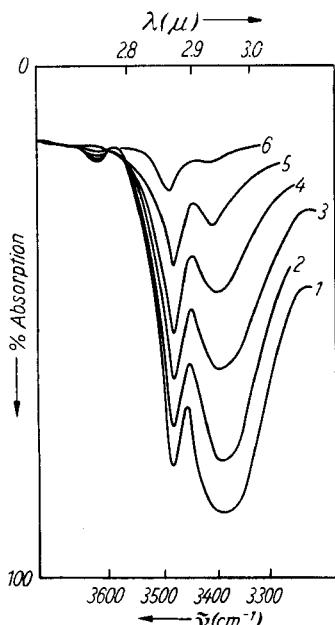
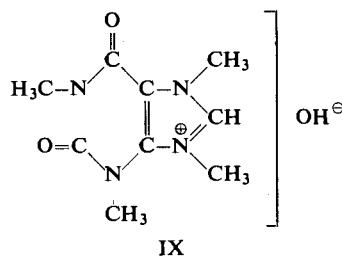


Abbildung. 2.

IR-Spektrum von 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil(VII) in CHCl_3

Konzentrationen:

$$\begin{aligned}c_1 &= 0.46 n; & c_4 &= \frac{1}{2} c_3; \\c_2 &= 0.23 n; & c_5 &= \frac{1}{4} c_3; \\c_3 &= 0.057 n; & c_6 &= \frac{1}{16} c_3\end{aligned}$$

⁶) E. SCHMIDT und E. SCHILLING, Liebigs Ann. Chem. **228**, 141 [1885]; H. BILTZ, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 1618 [1910].

tisch identisch mit dem von VII ist. Coffein-hydroxymethylat ist mithin das 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[*N*-formyl-methylamino]-uracil (VII).

Die in der Literatur für Coffein-hydroxymethylat beschriebenen Umsetzungen lassen sich ohne weiteres mit der Acylaminostruktur VII erklären. Bei der unter Einwirkung rauchender Salzsäure erfolgenden Bildung von Coffein-chlormethylat⁶⁾ (neben Dialursäure, Ameisensäure und Methylamin) tritt möglicherweise das Carbinol VIII als instabile Zwischenverbindung auf.

Die Formylverbindung VII besitzt in festem Zustand (KBr) im IR-Gebiet eine intensive Bande bei 3340/cm, die einer assoziierten NH-Valenzschwingung zuzuordnen ist. Im Falle des 1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracils liegt die Bande dieser NH-Schwingung bei 3380/cm. Die Absorptionen assoziierter NH- und OH-Schwingungen im Bereich von 3000 bis 3400/cm überlagern sich jedoch und lassen sich nicht sicher unterscheiden. Wir haben daher die Absorption der in Chloroform gelösten Substanz bei verschiedenen Konzentrationen gemessen (Abbild. 2).

Von den beiden Banden bei 3490/cm und 3390/cm ist die längerwellige stark konzentrationsabhängig und verschwindet bei kleinen Konzentrationen. Sie muß einer assoziierten NH-Schwingung zugeordnet werden, die Bande bei 3490/cm einer normalen NH-Valenzschwingung. Eine normale OH-Valenzschwingung hätte bei kürzeren Wellen liegen müssen.

Die Auffassung des Coffein-hydroxymethylats als 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[*N*-formyl-methylamino]-uracil findet eine Parallelie in anderen heterocyclischen Systemen:

In der Reihe der Benzimidazole konnte gezeigt werden, daß die Hydrolysenprodukte der 1.3-Dialkyl-benzimidazoliumsalze Amidstruktur und nicht Carbinolstruktur besitzen⁷⁾. Das aus 1.3-Dimethyl-benzimidazoliumjodid und Silberoxyd erhaltene 1.3-Dimethyl-benzimidazoliumhydroxyd ist in wäßriger Lösung längere Zeit beständig, so lange „kein Überschuß an löslichen Basen“ vorhanden ist. Benzoxazole werden sehr leicht hydrolytisch gespalten unter Bildung von *o*-Acylamino-phenolen⁸⁾. Außerordentlich leicht verläuft diese Ringspaltung bei den quartären Benzoxazoliumsalzen: Versetzt man eine wäßrige Lösung von *N*-Methyl-benzoxazoliumjodid mit 1 Äquivalent Alkali, so fällt sofort das schwer lösliche *o*-[Formyl-methylamino]-phenol aus.

Wir haben oben über die Darstellung des 1.3-Dimethyl-4,5-bis-methylamino-uracils (I) aus 1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil und Methylamin berichtet. In weiteren Beispielen haben wir die Bromverbindung mit Colamin zur 5-[β -Hydroxy-äthylamino]-, mit Benzylamin zur 5-Benzylamino- und mit Piperidin zur 5-Piperidino-verbindung umgesetzt.

Die leichte Austauschbarkeit des Broms zeigt sich auch beim Kochen der äthanol. Lösung mit Ammoniumchlorid. Man erhält in guter Ausbeute (80%) das 1.3-Dimethyl-5-chlor-4-methylamino-uracil. Auch beim Erwärmen der 5-Bromverbindung mit wäßriger Salzsäure erfolgt ein Austausch von Brom gegen Chlor, gleichzeitig tritt eine hydrolytische Abspaltung der 4-Methylaminogruppe ein, und man erhält 1.3-Dimethyl-5-chlor-barbitursäure. Der Austausch von Brom gegen Chlor gelingt mit 1.3-Dimethyl-4-chlor-5-brom-uracil und 1.3-Dimethyl-5-brom-4-amino-uracil nicht.

⁷⁾ C. W. SMITH, R. S. RASMUSSEN und S. A. BALLARD, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1082 [1949].

⁸⁾ R. C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. V, S. 435, John Wiley & Sons, Inc., London 1957.

Bei der Umsetzung der Bromverbindung mit Hydrazin erfolgt Reduktion unter Entstehung von 1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil.

Wir glauben, daß sich der Austausch des Broms noch in vielen Beispielen wird durchführen lassen, z. B. bei der Umsetzung mit Alkoholaten, Salzen schwacher organischer Säuren u. a. Im Gegensatz dazu erweist sich das Chlor im 1.3-Dimethyl-5-chlor-4-methylamino-uracil wesentlich reaktionsträger. Bisher konnten wir eine Austauschreaktion nicht verwirklichen.

1.3-Dimethyl-5-brom-4-dimethylamino-uracil zeigt demgegenüber eine stark verminderte Reaktionsfähigkeit des Broms. Durch Kochen mit alkoholischer Alkylaminolösung erfolgt kein Austausch. Wie orientierende Versuche zeigten, findet sich beim 1.3-Dimethyl-5-brom-4-isopropylamino-uracil wieder die leichte Austauschbarkeit des Broms.

Zusammenfassend zeigt sich bis jetzt, daß eine Amino- und Dimethylaminogruppe in 4-Stellung die Reaktionsfähigkeit des Broms stark herabsetzt, hingegen eine Alkylaminogruppe einen leichten Bromtausch ermöglicht. Eine theoretische Deutung ist mit dem bisherigen experimentellen Material nicht möglich.

Beim alkalischen Abbau des 7.9-Dimethyl-xanthiniumbetrains (= 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure¹⁾) hatte BILTZ 4.5-Bis-methylamino-uracil erhalten. Die Verbindung war bisher synthetisch noch nicht dargestellt worden. Um die Konstitution der Biltzschen Verbindung zu beweisen, haben wir daher synthetische Versuche in Angriff genommen.

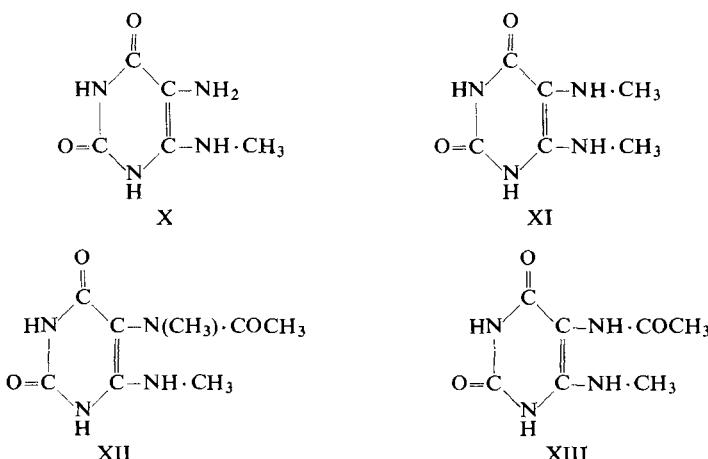
4-Methylamino-uracil ist bereits früher dargestellt worden⁹⁾. Ebenso wie KING gingen auch wir von 2.4.6-Trichlor-pyrimidin aus, setzten aber dann mit Natriumbenzylat (2 Moll.) um. Das so erhaltene 4-Chlor-2.6-dibenzylxyloxy-pyrimidin ergab mit Methylamin das 4-Methylamino-2.6-dibenzylxyloxy-pyrimidin. Die Abspaltung der Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung führte zum 4-Methylamino-uracil, das mit der von King dargestellten Verbindung identisch war.

Mit *N*-Brom-succinimid in Eisessig erhielten wir daraus 5-Brom-4-methylamino-uracil. Die Umsetzung mit Alkylaminen führte aber nicht zu definierten Produkten. Wir haben daher 4-Methylamino-uracil nitrosiert und die 5-Nitrosoverbindung mit Dithionit zum 5-Amino-4-methylamino-uracil (X) reduziert. Das UV-Spektrum dieser Verbindung zeigte nun große Ähnlichkeit mit dem des 4.5-Bis-methylamino-uracils (XI) aus 7.9-Dimethyl-xanthiniumbetrain (= 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure¹⁾). Die Konstitution des Biltzschen 4.5-Bis-methylamino-uracils (XI) erscheint uns daher, abgesehen von den seine Konstitution beweisenden weiteren Umsetzungen, auch von dieser Seite gesichert.

Biltz hatte durch Formylierung des 4.5-Bis-methylamino-uracils die 5-Formylverbindung erhalten und sie durch Erhitzen in das 7.9-Dimethyl-xanthiniumbetrain (= 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure) überführen können³⁾. Wir haben jetzt durch Umsetzung des 4.5-Bis-methylamino-uracils mit Acetanhydrid die 5-*N*-Acetyl-Verbindung (= 4-Methylamino-5-[*N*-acetyl-methylamino]-uracil) (XII) hergestellt. Diese Verbindung ließ sich durch Erhitzen unter Wasserabspaltung in das 7.8.9-Trimethyl-xanthiniumbetrain (= 7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure) überführen und lieferte so den Schlüssel für die Strukturaufklärung der Desoxyharnsäuren als Xanthiniumbetraine¹⁾.

⁹⁾ F. E. KING und T. J. KING, J. chem. Soc. [London] 1947, 732.

Gleichzeitig haben wir aus unserem synthetischen 5-Amino-4-methylamino-uracil (X) durch Erhitzen mit Acetanhydrid die 5-N-Acetyl-Verbindung XIII (= 4-Methylamino-5-acetamino-uracil) dargestellt. Das UV-Spektrum dieser Verbindung erwies sich nun als nahezu identisch mit dem des 4-Methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracils (XII), so daß auch dadurch die Struktur letzterer Verbindung gesichert ist.



Im Zusammenhang mit der Xanthiniumbetain-Struktur der Desoxyharnsäuren versuchten wir, allerdings vergeblich, die Darstellung des 4-Methylamino-5-[N-formylmethylamino]-2,6-dimethoxy-pyrimidins. Ausgehend vom 4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin, gelangten wir durch Umsetzung mit Methylamin zum 4-Methylamino-2,6-dimethoxy-pyrimidin. Die Verbindung ließ sich mit *N*-Brom-succinimid zwar zur 5-Bromverbindung bromieren, ihre Umsetzung mit wässriger oder alkoholischer Methylaminlösung führte jedoch nicht zu einheitlichen Produkten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil: 5 g *1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil* und 3 g Natriumhydrogencarbonat werden in 50 ccm trockenem Petroläther suspendiert und bei Raumtemperatur tropfenweise innerhalb von 10 Min. mit 5.3 g *Brom* versetzt. Anschließend wird noch 15 Min. gerührt, das gelbe Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Petroläther, dann mit Äthanol ausgewaschen. Anschließend wird mit wässr. Natriumcarbonatlösung zu einem dünnen Brei verrührt, die nunmehr weiße Substanz abgesaugt, mit Eiswasser ausgewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4.5 g (62 % d. Th.). Schmp. 152°.

$C_7H_{10}BrN_3O_2$ (248.1) Ber. C 33.89 H 4.06 N 16.94 Gef. C 33.72 H 3.98 N 17.04

1.3-Dimethyl-4,5-bis-methylamino-uracil (1): 5 g 1,3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil werden mit 4 g Methylamin in 50 ccm Methanol 20 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend destilliert man i. Vak. bei 30–40° Methylamin und Lösungsmittel ab und extrahiert den Rückstand mit Chloroform, wobei Methylamin-hydrobromid ungelöst zurückbleibt. Der nach Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2,8 g (70 % d. Th.). Schmp. 144°.

$C_8H_{14}N_4O_2$ (198.2) Ber. C 48.47 H 7.12 N 28.27 Gef. C 49.26 H 7.31 N 28.89

Pikrat: Schmp. ab 165° (Zers.).

$C_8H_{14}N_4O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (427.3) Ber. C 39.36 H 4.01 N 22.95
Gef. C 39.67 H 3.90 N 23.04

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-carbäthoxy-methylamino]-uracil (II): 4 g *1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracil (I)* in 20 ccm Wasser werden mit 2.7 g *Chlorameisensäure-äthylester* versetzt und unter kräftigem Schütteln in kleinen Anteilen 1 g Natriumhydroxyd in 10 ccm Wasser zugegeben. Das nach einiger Zeit auskristallisierte Produkt wird abgesaugt. Aus der Mutterlauge erhält man beim Einengen eine zweite Fraktion. Zur Reinigung wird in wenig Wasser gelöst und die Lösung im Exsikkator eingeengt. Ausb. 4.5 g (83 % d. Th.), Schmp. 165°.

$C_{11}H_{18}N_4O_4$ (270.3) Ber. C 48.88 H 6.71 N 20.73 Gef. C 48.90 H 6.60 N 21.05

1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure (III): Aus *II* durch Erhitzen über den Schmp. auf 220 bis 230°; Schmp. 226° (Lit.¹⁰: 228°).

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[a,w-dimethyl-thioureido]-uracil (IV): 4 g *I* werden mit 1.5 g *Methylsenföl* in 50 ccm Wasser bei Raumtemperatur 12 Stdn. intensiv gerührt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.1 g (75 % d. Th.), Schmp. 236° (Zers.).

$C_{10}H_{17}N_5O_2S$ (271.3) Ber. C 44.27 H 6.32 N 25.82 S 11.79
Gef. C 43.95 H 5.53 N 25.97 S 11.67

1.3.7.9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure (V): Aus *IV* durch 15 min. Kochen mit 10-proz. Salzsäure. Schmp. und Misch-Schmp. 258—260°.

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracil (VI): 1 g *I* wird in 5 ccm Eisessig und 2 ccm *Acetanhydrid* 1 Stde. auf 100° erwärmt, sodann 12 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt und mit Äthanol versetzt. Die Lösung wird i. Vak. eingeengt und noch vorhandenes Acetanhydrid durch erneute Zugabe von Äthanol entfernt. Der nach Eindampfen zurückbleibende Sirup wird beim Behandeln mit Aceton kristallin. Umkristallisiert aus Essigester. Ausb. 0.9 g (74 % d. Th.), Schmp. 153—154°.

$C_{10}H_{16}N_4O_3$ (240.3) Ber. C 49.99 H 6.71 N 23.32 Gef. C 50.05 H 6.78 N 23.01

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil (VII)

a) 5 g *1.3.7.9-Tetramethyl-xanthinium-methylsulfat* werden mit 0.6 g Natriumhydroxyd in 20 ccm Wasser 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, die Lösung (p_H 7—8) sodann mit Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird beim Verreiben mit wenig warmem Äthanol und anschließendem Abkühlen krist. Umkristallisiert aus Essigester. Ausb. 2.5 g (71 % d. Th.), Schmp. 158—159°.

$C_9H_{14}N_4O_3$ (226.3) Ber. C 47.78 H 6.24 N 24.77 Gef. C 47.85 H 5.93 N 24.50

b) 2 g *I* werden mit 5 ccm *Ameisensäure-essigsäure-anhydrid* 24 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Der nach dem Eindampfen verbleibende Sirup wird wie unter a) aufgearbeitet. Ausb. 1.3 g (57 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 158—159°.

c) 3 g *I* werden mit 30 ccm 80-proz. *Ameisensäure* 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der nach Einengen i. Vak. zurückbleibende Sirup wird mit Dioxan aufgenommen, nach längerer Zeit erfolgt krist. Abscheidung. Umkristallisiert aus Essigester. Ausb. 1.5 g (44 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. 158—159°.

¹⁰ E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 3009 [1897].

d) Aus *1.3.7.9-Tetramethyl-xanthiniumjodid* mit *Silberoxyd* nach den Angaben von SCHMIDT und SCHILLING⁶⁾. Die durch Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Äther erhaltenen Substanz schmilzt bei ca. 135°. Aus Essigester Schmp. 156°, Misch-Schmp. 156—159°.

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[β-hydroxy-äthylamino]-uracil: 2 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 10 ccm *Colamin* und 20 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der i. Vak. eingegangten Lösung scheiden sich farblose Kristalle ab, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Ausb. 1.0 g (54 % d. Th.), Schmp. 116—117°.

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (228.3) Ber. C 47.36 H 7.07 N 24.55 Gef. C 46.95 H 7.05 N 24.37

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-benzylamino-uracil: 2.5 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 3 g *Benzylamin* in 20 ccm Äthanol unter Rückfluß erhitzt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Petroläther verrieben, der Petroläther abgegossen und 3 mal mit je 20 ccm Chloroform extrahiert. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms verbleibende Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.8 g (65 % d. Th.), Schmp. 137°.

$C_{14}H_{18}N_4O_2$ (274.3) Ber. C 61.29 H 6.61 N 20.43 Gef. C 62.75 H 6.63 N 21.20

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-piperidino-uracil: 2 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 1.4 g *Piperidin* in 25 ccm absol. Äthanol 10 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, die Lösung sodann i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit Äther extrahiert. Der nach Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand wird aus Xylol umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (79 % d. Th.), Schmp. 142°.

$C_{12}H_{20}N_4O_2$ (252.3) Ber. C 57.11 H 7.99 N 22.21 Gef. C 57.02 H 7.90 N 22.21

1.3-Dimethyl-5-chlor-4-methylamino-uracil: 5 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 2.5 g *Ammoniumchlorid* in 100 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die aus der heiß filtrierten Lösung beim Erkalten abgeschiedenen Kristalle werden 2 mal aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 3.4 g (83 % d. Th.), Schmp. 181°.

$C_7H_{10}ClN_3O_2$ (203.6) Ber. C 41.28 H 4.95 N 20.63 Gef. C 41.29 H 4.83 N 20.50

1.3-Dimethyl-5-chlor-barbitursäure: 0.1 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 10 ccm 10-proz. *Salzsäure* 30 Min. auf 100° erwärmt. Die aus der erkalteten Lösung abgeschiedenen Kristalle werden aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 129—130° (Lit.¹¹⁾: 129°).

1.3-Dimethyl-4-methylamino-uracil: 2.5 g *1.3-Dimethyl-5-brom-4-methylamino-uracil* werden mit 2 ccm *Hydrazinhydrat* kurz auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die dunkel gefärbte Lösung wird mit 10 ccm Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der nach Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Schmp. und Misch-Schmp. 238°.

1.3-Dimethyl-5-brom-4-dimethylamino-uracil: 5 g *1.3-Dimethyl-4-dimethylamino-uracil* und 3 g Natriumhydrogencarbonat werden in 50 ccm Petroläther innerhalb von 10 Min. mit 5.1 g *Brom* versetzt. Das abgetrennte Reaktionsprodukt wird mit Petroläther und Äthanol gewaschen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung zersetzt. Nach 10 Min. saugt man ab und kristallisiert die Kristalle aus Wasser oder Äthanol um. Ausb. 3.9 g (54 % d. Th.), Schmp. 98°.

$C_8H_{12}BrN_3O_2$ (262.1) Ber. C 36.66 H 4.61 N 16.03 Gef. C 36.73 H 4.70 N 16.38

4-Methylamino-uracil: Die Darstellung erfolgte durch Hydrierung von 10 g *4-Methylamino-2,6-dibenzylxy-pyrimidin* nach KING⁹⁾. Dabei war nach beendeter Hydrierung meist

¹¹⁾ H. BILTZ und T. HAMBURGER, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 635 [1916].

schon 4-Methylamino-uracil ausgefallen. Deshalb wurde nach dem Absaugen der Rückstand mit Wasser ausgekocht. Aus dem Filtrat fiel beim Abkühlen das *4-Methylamino-uracil* aus. Das Eisessigfiltrat des Ansatzes wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus der 40fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 3.3 – 3.5 g (75 – 80 % d. Th.), Schmp. 302° (Lit.⁹⁾: 302°).

5-Brom-4-methylamino-uracil: 2.1 g *4-Methylamino-uracil* werden in einer Mischung von 45 ccm Eisessig und 5 ccm Acetanhydrid 5 Min. auf 90° erwärmt und nach Abkühlen auf 60° unter Rühren mit 3.3 g *N-Brom-succinimid* versetzt. Bald beginnt die Abscheidung eines krist. Niederschlags. Die Reaktionsmischung wird zunächst 45 Min. bei 50 – 55° und anschließend 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Äther ausgewaschen. Das essigsäure Salz des *5-Brom-4-methylamino-uracils* (3.7 g = 89 % d. Th.) wird in der 160 – 180fachen Menge siedendem Wasser gelöst und mit einigen Tropfen konz. Ammoniak neutralisiert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Äthanol/Äther gewaschen. Die Kristalle verfärbten sich oberhalb von 240°, zeigen aber bis 320° keinen definierten Zersetzungspunkt.

C5H6BrN3O2 (220.0) Ber. C 27.29 H 2.75 Br 36.32 N 19.10
Gef. C 26.89 H 3.33 Br 36.35 N 19.00

4-Methylamino-5-nitroso-uracil: 3.0 g *4-Methylamino-uracil* erwärmt man mit 3 g *Natriumnitrit* in 45 ccm Wasser leicht bis zur Rotfärbung und läßt sodann unter Rühren 1.8 ccm Eisessig zutropfen. Aus der tiefroten Lösung scheidet sich ein ziegelroter krist. Niederschlag ab, der nach Abkühlen abgesaugt und mit wenig Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen wird. Ausb. 3.6 g (90 % d. Th.).

C5H6N4O3.H2O (188.2) Ber. C 31.92 H 4.29 N 29.78 Gef. C 32.12 H 4.21 N 30.20

5-Amino-4-methylamino-uracil (X): Zur Lösung von 1.2 g *4-Methylamino-5-nitroso-uracil* in 25 ccm 2n NaOH werden bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb von 5 Min. 4 g Natriumdithionit eingetragen. Nach Ansäuern mit 5 ccm Eisessig wird von Verunreinigungen abgesaugt und 1 Stde. bei 0° aufbewahrt. Der abgeschiedene Kristallbrei wird abgesaugt, mit wenig Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen. Ausb. 0.8 g (80 % d. Th.) (bei einigen Versuchen lagen die Ausbeuten zwischen 30 und 50 %), Zers. ab 280°.

C5H8N4O2 (156.2) Ber. C 38.46 H 5.16 N 35.88 Gef. C 38.50 H 5.39 N 35.91

4-Methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracil (XII): 0.5 g *4.5-Bis-methylamino-uracil* (XI) werden mit 6 ccm Acetanhydrid 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der nach Aufbewahren bei Raumtemperatur abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und mit viel Äther gewaschen. Ausb. 0.6 g (85 % d. Th.). Man kristallisiert durch Lösen in warmem Wasser und Zugabe von Äthanol um. Schmp. 270 – 280° (Umwandlung unter Tröpfchenabscheidung), Zers.-P. 330 – 335°. R_F^{11} (B/E) 0.40; R_F (A) 0.91. Die Substanz enthält $1/2$ Mol. Essigsäure.

C8H12N4O3.1/2CH3CO2H (242.2) Ber. C 44.62 H 5.83 N 23.23 CH_3CO_2H 12.4
Gef. C 44.42 H 5.61 N 23.04 CH_3CO_2H 11.9

Nach 14 stdg. Erhitzen auf 160° i. Vak. ist die Substanz frei von Essigsäure.

C8H12N4O3 (212.2) Ber. C 45.28 H 5.70 N 26.40 Gef. C 45.93 H 5.73 N 26.47

4-Methylamino-5-acetamino-uracil (XIII): 0.5 g *5-Amino-4-methylamino-uracil* (X) werden mit 25 ccm Essigsäure 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit 25 ccm Äther verdünnt und nach Kühlen bei 0° abgesaugt. Der Niederschlag wird mit Äther ausgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g (63 % d. Th.), Schmp. 270 bis 280° (starkes Sintern), oberhalb 360° Zers. R_F (B/E) 0.17.

C7H10N4O3 (198.2) Ber. C 42.42 H 5.09 N 28.27 Gef. C 41.73 H 4.98 N 28.27

4-Methylamino-2,6-dimethoxy-pyrimidin: 8 g *4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin* werden mit 100 ccm 35–40-proz. wäbr. *Methylamin*-Lösung 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach 30 Min. werden die anfangs ölichen Tröpfchen krist. Nach dem Abkühlen auf 0° wird der Niederschlag abgesaugt und durch Lösen in 35 ccm Äthanol, Absaugen weniger Verunreinigungen und Versetzen mit 35 ccm Wasser umgelöst. Ausb. 5.0 g (65 % d. Th.), Schmp. 136–138°.

$C_7H_{11}N_3O_2$ (169.2) Ber. C 49.69 H 6.55 N 24.84 Gef. C 48.30 H 6.45 N 24.53

5-Brom-4-methylamino-2,6-dimethoxy-pyrimidin: 3 g *4-Methylamino-2,6-dimethoxy-pyrimidin* werden in einer Mischung von 45 ccm Eisessig und 6 ccm Acetanhydrid 5 Min. auf 90° erwärmt und nach Abkühlen auf 55° unter Rühren mit 4.5 g *N-Brom-succinimid* versetzt. Die Lösung wird 30 Min. auf 50–60° gehalten, sodann 2–3 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und in 300 ccm Eiswasser eingegossen. Nach Absaugen von Verunreinigungen wird mit 90 ccm konz. Ammoniak neutralisiert. Nach dem Abkühlen auf 0° wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.4 g (58 % d.Th.), Schmp. 104–106°.

$C_7H_{10}BrN_3O_2$ (248.1) Ber. C 33.89 H 4.06 N 16.93 Gef. C 33.46 H 3.93 N 17.18

Die Verbindung kann auch aus *4-Chlor-5-brom-2,6-dimethoxy-pyrimidin* (s. u.) durch kurzes Erwärmen mit wäbr. *Methylamin*-Lösung erhalten werden.

4-Chlor-5-brom-2,6-dimethoxy-pyrimidin: 4 g *4-Chlor-2,6-dimethoxy-pyrimidin* werden in einer Mischung von 90 ccm Eisessig und 15 ccm Acetanhydrid 5 Min. auf 90° erwärmt und nach Abkühlen auf 55° innerhalb von 10 Min. mit 5.0 g *N-Brom-succinimid* versetzt. Die Lösung wird 3 Stdn. bei 50° gerührt, sodann in 250 ccm Wasser eingegossen. Der Niederschlag wird in 60 ccm Aceton gelöst, von Verunreinigungen abgesaugt und mit 100 ccm Wasser versetzt. Ausb. 4.6 g (79 % d. Th.), Schmp. 96–98°.

$C_6H_6BrClN_2O_2$ (253.5) Ber. C 28.43 H 2.39 N 11.05 Gef. C 29.36 H 2.85 N 11.25