

HELLMUT BREDERECK, HEINZ HERLINGER und WOLFGANG RESEMANN

Synthesen in der Purinreihe, X¹⁾

Synthese und Reaktionen des 1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracils

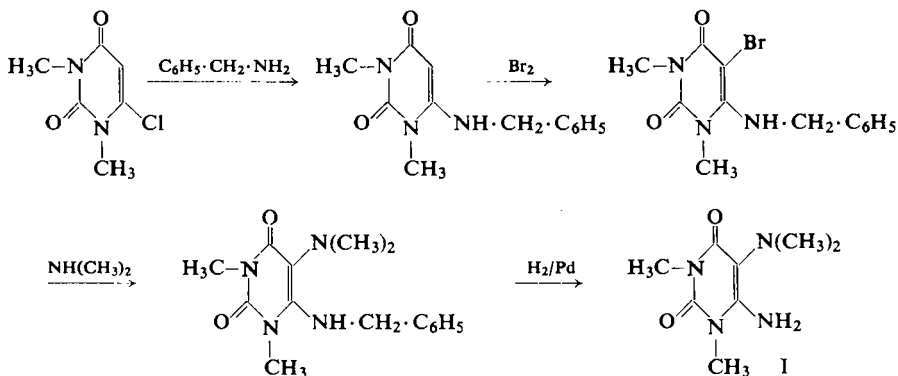
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 14. September 1959)

Die Synthese des 1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracils und seine
Reaktion mit Acetanhydrid zum 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin wird beschrieben.

Bei der Methylierung des 4.5-Diamino-uracils hatten wir ein Tetramethylderivat vom Schmp. 194° erhalten, dem wir die Konstitution eines 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracils zugeschrieben hatten²⁾. Die später festgestellte Übereinstimmung seines UV-Spektrums mit dem des von W. PFLEIDERER und K.-H. SCHÜNDEHÜTTE³⁾ synthetisierten 1.3-Dimethyl-4-amino-5-morpholino-uracils, machte eine Überprüfung der ursprünglich angenommenen Konstitution notwendig. In der Zwischenzeit haben wir aus 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-brom-uracil durch Umsetzung mit Methylamin das 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracil (III), Schmp. 144°, dargestellt¹⁾. Es lag somit die Annahme nahe, daß die Tetramethylverbindung vom Schmp. 194° das 1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracil darstellt.

Da 1.3-Dimethyl-4-amino-5-halogen-uracile zum Unterschied von den 1.3-Dimethyl-4-alkylamino-5-halogen-uracilen nucleophilen Reaktionen schlecht zugänglich



¹⁾ IX. Mittell.: H. BREDERECK, G. KUPSCH und H. WIELAND, Chem. Ber. 92, 583 [1959].

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

³⁾ K.-H. SCHÜNDEHÜTTE, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1956.

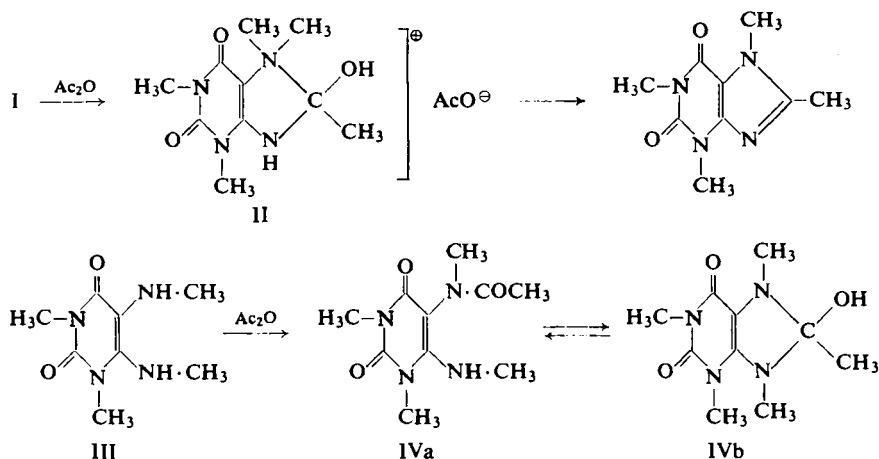
sind^{1,3)}, führten wir die Synthese des 1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracils, ausgehend vom 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil⁴⁾, auf vorstehendem Wege durch (Formelschema S. 236).

Das so erhaltene 1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracil (I) war nach Misch-Schmelzpunkt, R_F -Wert, IR- und UV-Spektrum mit dem Methylierungsprodukt des 4.5-Diamino-uracils identisch.

Die Überführung von I in das 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin gelang leicht mit Acetanhydrid; unter denselben Reaktionsbedingungen entsteht aus dem 1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracil (III) lediglich 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-methylacetyl-amino-uracil (IVa).

Wie die nachstehende Formulierung des Reaktionsablaufs zeigt, nehmen wir als Zwischenprodukt der Acetylierung von I ein positiv geladenes Carbinol (II) an, das beim Ringschluß unter Abspaltung von Methylacetat und Ausbildung des ladungs-freien Tetramethylxanthins stabilisiert wird.

Die Acetylierung von III führt nur zu einer Monoacetylverbindung, die sicher weitgehend in der ringoffenen Form IVa vorliegt⁴⁾. Ihre tautomere Carbinolverbindung IVb spaltet unter den angewandten Bedingungen kein Methanol ab.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die R_F -Werte wurden nach der absteigenden Methode bestimmt. Lösungsmittel: Butanol/Wasser/Ameisensäure = 77:13:10.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem selbstregistrierenden UV-Spektrophotometer der Fa. Cary, Mod. 14. Lösungsmittel: Phosphatpuffer $p_H = 7$ und 0.1 *n* HCl $p_H = 1$.

1.3-Dimethyl-4-benzylamino-uracil: Eine Lösung von 65 g Benzylamin in 400 ccm Alkohol wird mit 50 g 1.3-Dimethyl-4-chlor-uracil $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den Rückstand portionsweise in etwa 4 l Wasser auf. Aus der heiß filtrierten Lösung scheidet sich beim Abkühlen ein weißer, voluminöser Niederschlag

⁴⁾ W. PFLEIDERER und K.-H. SCHÜNDEHÜTTE, Liebigs Ann. Chem. 612, 158 [1958].

ab, der abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen wird. Umkristallisiert aus Wasser, Schmp. 149°. Ausb. 59 g (78% d. Th.); UV-Spektrum: p_H 7: λ_{\max} 270 m μ , $\log \epsilon$ 4.400; p_H 1: λ_{\max} 270 m μ , $\log \epsilon$ 4.393.

$C_{13}H_{15}N_3O_2 \cdot H_2O$ (263.3) Ber. C 59.30 H 6.51 N 15.96 Gef. C 59.35 H 6.46 N 16.34

1.3-Dimethyl-4-benzylamino-5-brom-uracil: Man löst 20 g *1.3-Dimethyl-4-benzylamino-uracil* und 15 g wasserfreies Natriumacetat in 250 ccm Eisessig. Unter Rühren läßt man zu der gekühlten Lösung langsam 14 g *Brom* in 50 ccm Eisessig zutropfen. Nach Beendigung der Bromzugabe wird das schwach erwärmte Reaktionsgemisch in eine Lösung von 30 g Natriumacetat in 2 l Eiswasser eingegossen. Dabei fällt die Bromverbindung aus, die abgesaugt, mit viel Wasser und zuletzt zweimal mit wenig Äther ausgewaschen wird. Umkristallisiert aus Tetrachlorkohlenstoff, Schmp. 137°. Ausb. 21 g (85% d. Th.). UV-Spektrum: p_H 7: λ_{\max} 292 m μ , $\log \epsilon$ 4.168.

$C_{13}H_{14}BrN_3O_2$ (324.1) Ber. C 48.19 H 4.36 Br 24.67 Gef. C 47.95 H 4.39 Br 25.05

1.3-Dimethyl-4-benzylamino-5-dimethylamino-uracil: 21 g *1.3-Dimethyl-4-benzylamino-5-brom-uracil* werden auf 3 Bombenrohre verteilt und mit je 15 ccm wasserfreiem *Dimethylamin* 6 Stdn. auf 70° erhitzt. Der Inhalt der 3 Bombenrohre wird in 500 ccm Wasser gegossen und die milchige Lösung dreimal mit je 200 ccm Benzol extrahiert. Die mit $CaCl_2$ getrocknete und mit Aktivkohle versetzte Lösung wird nach dem Filtrieren i. Vak. eingeengt, bis eine schwerbewegliche Flüssigkeit zurückbleibt, aus der sich nach längerem Stehenlassen (6 Stdn.) gelbliche Kristalle abscheiden. Die abgesaugten Kristalle werden mit wenig tiefgekühltem Äther (–80°) zweimal nachgewaschen. Schmp. 89°, Ausb. 11 g (62% d. Th.). UV-Spektrum: p_H 7: λ_{\max} 287 m μ , $\log \epsilon$ 4.120; p_H 1: λ_{\max} 278.5 m μ , $\log \epsilon$ 4.146.

$C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288.3) Ber. C 62.48 H 6.99 N 19.43 Gef. C 62.86 H 6.86 N 19.30

1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracil (I)

Herstellung des Hydrierkatalysators: Man reinigt Aktivkohle durch 2–3 stdg. Erwärmen mit 10-proz. Salpetersäure auf dem Wasserbad und Waschen der filtrierten Kohle mit Wasser, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagiert. In 100 ccm Wasser werden 27 g krist. Natriumacetat gelöst und nach Zugabe von 4 g Aktivkohle und 2 ccm 10-proz. $PdCl_2$ -Lösung bei Raumtemperatur in einer Schüttelente bis zur Sättigung hydriert. Der Katalysator wird nach dem Absaugen mit 2 l Wasser gewaschen, wobei er stets mit Wasser bedeckt bleibt.

Hydrierung: 8 g *1.3-Dimethyl-4-benzylamino-5-dimethylamino-uracil* werden in 80 ccm absol. Alkohol gelöst und mit 2 g des vorstehend beschriebenen Katalysators versetzt. Die Lösung wird in einer Schüttelente bei 40° hydriert, bis 660 ccm *Wasserstoff* aufgenommen sind (10 Stdn.). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der Lösung scheiden sich beim Erkalten weiße Kristalle ab. Umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. 194°. Ausb. 3.9 g (71% d. Th.). R_F -Wert 0.64; UV-Spektrum: p_H 7: Schulter bei 232 m μ , λ_{\max} 275 m μ , $\log \epsilon$ 4.156; p_H 1: λ_{\max} 262 m μ , $\log \epsilon$ 4.230.

$C_8H_{14}N_4O_2$ (198.2) Ber. C 48.47 H 7.12 N 28.27 Gef. C 48.34 H 7.11 N 27.98

1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin: 3 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-dimethylamino-uracil* werden, wie früher²⁾ beschrieben, mit 30 ccm *Acetanhydrid* umgesetzt und aufgearbeitet. Schmp. 211°, Lit.²⁾: 210°; R_F = 0.73.

1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-methylacetylamin-uracil (IVa): Aus *1.3-Dimethyl-4.5-bis-methylamino-uracil* mit *Acetanhydrid*⁴⁾. Schmp. 154°, Lit.⁴⁾: 153–154°.