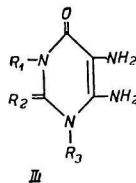
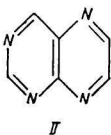
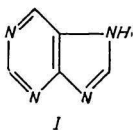


K PRÍPRAVE 4,5-DIAMINO-6-OXYPYRIMIDÍNŮV

A. KOSTOLANSKÝ, J. MOKRÝ

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Základné medziprodukty, najvhodnejšie pre syntetickú výrobu purínových (I) a pteridínových (II) látok, sú 4,5-diamino-6-oxypyrimidíny (III), ku ktorým sa dospieva redukciou príslušných 4-amino-5-nitrozoderivátov pyrimidínových.

 $R_1, R_3 = \text{H—}, \text{CH}_3^-$ $R_2 = \text{O=}, \text{NH=}$

Kým priemyslová syntéza teofylínu a kofeínu obchádza v posledných reakčných stupňoch s výhodou izoláciu 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu, pre získavanie niektorých farmakologicky zaujímavých C-8-substituovaných derivátov teofylínu, prípadne kofeínu bolo potrebné nájsť najvyhovujúcejšiu metódu redukcie 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu na odpovedajúci 4,5-diaminouracil. Zároveň sa prešetrovali podmienky redukcie 4-amino-5-nitrozouracilu, 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu a 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu, pričom sa preskúšali tieto metódy redukcie 5-nitrozoderivátov:

1. redukcia alkalickými siričitanmi;
2. redukcia plynným kyslíčnikom siričitým v prostredí a) zriedenej kyseliny octovej, resp. vodného amoniaku, b) zriedených minerálnych kyselín;
3. redukcia sírnikom amónnym;
4. redukcia zinkom, resp. železom v prostredí a) kyseliny sírovej, b) kyseliny octovej, c) v neutrálnom prostredí;
5. katalytická redukcia.

Ad 1. Redukcia alkalickými siričitanmi

S prihliadnutím na údaje B. Hepnera a S. Frenkenberga [1, 2], ktorí udávajú uspokojujúce výťažky pri príprave 1-metyl-3-fenyl-4,5-diaminouracilu (60 %) a 1-metyl-3-etoxyfenyl-4,5-diaminouracilu (80 %) z príslušných 5-nitrozoderivátov za použitia ditioničitanu sodného ako redukčného činidla v amoniakálnom prostredí, ďalej vzhľadom na údaje o príprave bis-(β -3-[4,5-diaminouracil]-etyl)-disulfidu [3] a 3-(β -hydroxyetyl)-4,5-diaminouracilu [4], ako

aj s ohľadom na najnovšie údaje [5] o príprave 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu skúšalo sa toto činidlo na redukciiu 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu v sérii pokusov s modifikovanými podmienkami. Dosahované výťažky však neprekračovali 50 %. Pre redukciiu toho istého nitrozoderivátu sa preskúšal aj normálny siričitan sodný a pyrosiričitan sodný, avšak sa dostávali ešte podstatne nižšie výťažky 4,5-diamínu. Pokusy o redukciiu 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu ditioničitanom sodným dali ca 40 % výťažky diamínu, kým redukcia 4-amino-5-nitrozouracilu a 2-imino-4-amino-5-nitrozouracilu týmto činidlom prebiehala ešte horšie.

Ad 2. Redukcia kysličníkom siričitým

Ak by sa kysličník siričitý osvedčil ako redukovaadlo pyrimidínových 5-nitrozoderivátov, bolo by možné veľmi podstatne zjednodušiť technologický postup výroby teofylínu a kofeínu, pri ktorom by sa zabránilo vzniku niektorých nežiadúcich vedľajších produktov. Niekoľko orientačných pokusov za použitia kysličníka siričitého a prostredia zriedenej minerálnej kyseliny dávalo pri veľmi hladkom reakčnom priebehu nádej na úspešné prepracovanie tejto redukčnej metódy. Avšak izolácia a identifikácia produktu reakcie ukázala, že táto neobvyčajne hladká reakcia poskytuje v dobrých výťažkoch kyselinu 1,3-dimetylviolúrovú (pozri osobitné oznámenie).

Redukcia 5-nitrozoderivátov pyrimidínových kysličníkom siričitým za obyčajného tlaku v prostredí kyseliny octovej alebo amoniaku má veľmi pomalý priebeh.

Pri použití SO_2 sa nedarila redukcia 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu, 4-amino-5-nitrozouracilu ani 2-imino-4-amino-5-nitrozouracilu.

Ad 3. Redukcia sírnikom amónnym

Pri prepracovaní Traubeho postupu [6] sa stanovili niektoré metodické zásady, ktoré umožňujú získať 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracil vo vysokých výťažkoch a vynikajúcej čistote. Vyžaduje sa najmä rýchla redukcia a spracúvanie nevelkých množstiev nitrozoderivátu.

Veľký vplyv na výťažok diamínu mala kvalita sírnika amónneho, pričom dobre vyhovoval roztok sírnika o špec. váhe (15 °C) 0,94—0,95, pripravený z 30 %-ného čpavku. Najlepšie sa osvedčila redukcia v malých várkach do 40 g nitrozoderivátu, pričom sa reakčné roztoky z jednotlivých pokusov spojovali a spolu ďalej spracúvali. Takto sa dosahovali výťažky 80—84 % diamínu rekryštalovaného z vody s vysokým stupňom čistoty, b. t. 214—215 °C (nekor.); [7] b. t. 209 °C, a to aj pri spracúvaní až 2 kg množstiev nitrozoderivátu.

Pri redukcii 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu sírnikom amónnym sa výhodne postupuje analogickým spôsobom, pričom izolácia 3-metyl-4,5-diaminouracilu vzhľadom na jeho vyššiu rozpustnosť vo vode a jeho súčasné vylú-

čovanie v zmesi so sírou záleží v jeho prevedení na hydrochlorid vo vode dobre rozpustný, z ktorého sa báza diamínu uvoľňuje čpavkom. Takto sa získavali výťažky 47—50 %. Pri vyššej koncentrácii čpavku, v ktorom sa pri redukcii suspendoval spomenutý nitrozoderivát a ktorý sa potom nasycoval sírovodíkom, získa sa podstatne vyšší výťažok diamínu ako za použitia čpavku o nižšej koncentrácii.

Priebeh redukcie 4-amino-5-nitrozouracilu a 2-imino-4-amino-5-nitrozouracilu sírnikom amónnym za analogických podmienok bol veľmi pomalý.

Ad 4. Redukcia zinkom

Pri redukcii 5-nitrozoderivátov pyrimidínu zinkom v prostredí zriedenej kyseliny sírovej [8] sa reprodukováním tohto postupu pri spracovaných nitrozoderivátoch neukázali nijaké výhody. Uspokojivo praktikovať tento postup bolo možné iba pri príprave 4,5-diaminouracilsulfátu, kde sa lepšie neosvedčil niektorý iný spôsob redukcie.

Tak isto nebolo možné upraviť pre získavanie potrebných množstiev 4,5-diaminopyridínov redukcii zinkom v prostredí kyseliny octovej. I keď je priebeh redukcie hladký, najmä pri 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracile, izolácia čistého diamínu je obťažná.

Redukcia 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu zinkom, resp. železom v neutrálnom prostredí (vodný roztok amónnych solí), analogická redukcii nitrozlučenín podľa postupu Kalleho a spol. [9, 10], dávala 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracil v neuspokojivých výťažkoch a čistote.

Ad 5. Katalytická redukcia 5-nitrozopyrimidínových derivátov

Orientačne sa ako katalyzátory použili platina, paládium na uhlí, Raneyov nikel a za obyčajného tlaku a teploty sa redukovali 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracil a 4-amino-5-nitrozouracil; priebeh redukcie bol veľmi neuspokojivý. Priebehom asi 10 hodín sa absorbovalo iba ca 50 % potrebného množstva vodíka.

Lepší bol priebeh katalytickej redukcie 2-imino-4-amino-5-nitrozouracilu za použitia Raneyovho niklu v alkoholickom alebo vodno-čpavkovom prostredí. Absorpcia potrebného množstva vodíka trvá za obyčajného tlaku pri 0,1 molárnych množstvách tohto derivátu asi 7 hodín.

Experimentálna časť

I. 1,3-Dimetyl-4,5-diaminouracil

a) Redukcia 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu hydrosiričitanom sodným: 18,4 g 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu sa rozsuspendovalo v 150 ml ca 18 % čpavku. Za obyčajnej teploty sa do suspenzie pridal roztok 50 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ v 150 ml vody. Zahrievaním reakčnej zmesi za miešania sa po dosiahnutí 90 °C získal hnedozelený roztok, z ktorého po ochladení a nasýtení amoniakom vykryštalovalo 7,3 g žltkastého 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu s b. t. ca 209 °C. Výťažky boli 42—43 %.

b) Redukcia pyrosiričitanom sodným: Do roztoku 180 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ v 300 ml vody a 100 ml 10 % NH_3 sa pri teplote 70—80 °C pridávalo v malých dávkach 60 g 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu. Vznikol bledohnedý roztok, ktorý sa trikrát extrahoval 100 ml pyridínu. Z extraktu sa po zahustení získalo 19 g diamínu s b. t. ca 210 °C. Výťažok bol 34,2 %.

c) Redukcia plynným SO_2 v prostredí kyseliny octovej: 18,4 g 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu sa rozmiešalo v 200 ml vody a 50 ml koncentrovanej kyseliny octovej. Pri 70—80 °C za obyčajného tlaku sa do suspenzie privádzal SO_2 , kým farba roztoku prešla do žltohneda. Po schladení vykryštalovalo 12,8 g produktu s b. t. ca 209 °C. Výťažky boli 74,5—77 %.

d) Redukcia plynným SO_2 v prostredí čpavku: Do roztoku 100 ml koncentrovaného čpavku a 250 ml vody sa vovádzal SO_2 po dosiahnutie neutrálnej reakcie. Potom sa do roztoku pridávalo po čiastkách 54 g dimetylnitrozoderivátu, teplota sa zvýšila na 90 °C a SO_2 sa privádzal ešte ca 6 hodín, kým sa farba roztoku zmenila do žltohneda. Po schladení a ca dvanásťhodinovom státi vykryštalovalo 36 g diamínu. Výťažok bol 69 %.

e) Redukcia sírnikom amónnym: Podľa získaných skúseností sa 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracil najvhodnejšie pripravuje takto: 40 g dimetylnitrozoderivátu sa zmieša so 40 ml vody a suspenzia sa vleje do 200 ml sírnika amónneho o špec. váhe 0,945/15 °C v 600 ml kadičke ponorenej do vodného kúpeľa. Na vypláchnutie ostatkov nitrozoderivátu z kadičky sa použije 40 ml vody, ktorá sa prileje do reakčnej zmesi, keď práve začne vriť. Po opätovnom dosiahnutí varu sa reakčná zmes odstaví z kúpeľa, a keď var ustane a všetok nitrozoderivát sa rozpustí, filtruje sa hnedozelený roztok za horúca na odstránenie vylúčenej síry. Tak isto sa spracujú ďalšie 40 gramové dávky nitrozoderivátu a získané roztoky diamínu sa spoja. Po vychladnutí roztoku vykryštaluje produkt, ktorý sa ešte vlhký rekryštaluje z vody na biely produkt. Tento dlhším sušením nadobúda bledožlté sfarbenie. Výťažky sú 80—84 %.

f) Redukcia zinkom v prostredí kyseliny octovej: 60 g dimetylnitrozoderivátu sa rozmiešalo v 400 ml 50 % kyseliny octovej. Potom sa za obyčajnej teploty pridalo po čiastkách 48 g zinku; 1 hodinu sa zahrievало do varu, pričom nastalo vyjasnenie reakčnej zmesi. Odstavilo sa na vychladnutie a kryštalizáciu cez noc. Potom sa vylúčený octan zinočnatý odfiltroval a zvyšok zinočnatých iónov sa vyzrážal roztokom sódy (ktorá sa pridávala do ustálenia pH 6,5). Filtrát sa nasýtil plynným čpavkom. Po vychladnutí sa z roztoku vylúčilo 21,5 g technického diamínu s b. t. ca 200 °C. Výťažok technického diamínu bol 39 %.

g) Redukcia 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu zinkom v neutrálnom prostredí: 50 g nitrozoderivátu, 40 g práškoveho zinku a 20 g chloridu amónneho sa rozmiešalo v 250 ml vody a udržiavalo sa pri teplote 60 °C za miešania 3 hodiny. Potom sa nezreagovaný zinok s vylúčeným ZnO odfiltroval a z filtrátu po jeho zahustení vykryštalovalo po vychladnutí 6 g žltohnedého diamínu.

Analogický postup za použitia práškoveho železa tak isto poskytol malý výťažok lineastého technického diamínu.

II. 3-Metyl-4,5-diaminouracil

a) Redukcia sírnikom amónnym: Suspenzia 43 g 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu v 430 ml 18 % čpavku sa zahriala na 40 °C a potom sa dve a pol hodiny privádzal sírovodík. Reakčná zmes sa ochladila na 20 °C, vyzrážaný produkt sa odfiltroval a vyvaril v 300 ml 12 % HCl . Po zalkalizovaní filtrátu čpavkom sa vyzrážalo 12,7 g 3-metyl-4,5-diaminouracilu (32,2 %).

V paralelnom pokuse so 60 g nitrozoderivátu, avšak za použitia 30 %-ného čpavku sa získalo 42,2 g 3-metyl-4,5-diaminouracilu (76,5 %).

b) Redukcia pyrosiričitanom sodným: 20 g 3-metyl-4-amino-5-nitrozouracilu sa suspendovalo v 80 ml ca 20 % amoniaku. Pri teplote 50 °C sa pridal roztok 60 g Na₂S₂O₅ v 100 ml vody. Zmes sa pritom zahriala a získal sa bledozelený roztok, ktorý sa dosýtil amoniakom a odstavil cez noc na kryštalizáciu. Získalo sa 7 g diamínu (38 %).

III. 4,5-Diaminouracil

Redukcia 4-amino-5-nitrozouracilu sírnikom amónnym: 47 g 4-amino-5-nitrozouracilu sa zmiešalo s 300 ml vody a 50 ml koncentrovaného amoniaku. Do zmesi sa ca 30 minút vovádzal H₂S pri teplote 50—60 °C. Reakčná zmes sa odstavila cez noc. Odfiltrovaný produkt po vysušení vážil 23 g (53,5 %); b. t. asi 300 °C za rozkladu.

IV. 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidín

Príprava 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu: 61 g (0,5 mólu) guanidínnitrátu s b. t. 213 °C sa zmiešalo s roztokom 11,5 g Na v 250 ml absolútneho etanolu a zmes sa 2 hodiny refluxovala na vodnom kúpeli. Vylúčený NaNO₃ (44 g) sa odstránil a filtrát sa pridal do zmesi 53 g kyanoctanu metylnatého a roztoku etanolátu z 11,5 g Na v 250 ml absolútneho etanolu. Miešalo sa 4 hodiny, pričom sa vyzrážal kryštalický produkt, ktorý sa po filtrácii rozmiešal s 200 ml vody a zneutralizoval zriedenou H₂SO₄. Vyzrážalo sa 40,8 g 2,4-diamino-6-oxypyrimidínsulfátu. Po zahutnení kryštalizačného líhu z kondenzácie a po neutralizácii zvyšku zriedenou H₂SO₄ sa získalo ešte 12 g sulfátu. Výťažok dovedna bol 52,8 g (57,4 % počítané ako (C₄H₆N₄O)₂·H₂SO₄·H₂O [11] na použitý guanidínnitrát). 34 g 2,4-diamino-6-oxypyrimidínsulfátu sa rozmiešalo s 300 ml vody, suspenzia sa okysliła 4 ml H₂SO₄ a pri 60 °C sa pomaly pridal za miešania roztok 10,5 g NaNO₂ v 50 ml vody. Izolovalo sa 32 g 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu (ca teoretický výťažok nitrozácie).

a) Redukcia 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu sírnikom amónnym: Reprodukciu Traubeho postupu [11] sa získal 2,4,5-triamino-6-oxypyrimidín vo výťažku 45,4 %.

b) Katalytická redukcia: 7,8 g 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu a ca 3 g Raneyovho niklu sa suspendovalo v 100 ml 96 % etanolu a 50 ml 20 % amoniaku. Pri obvyčajnej teplote sa za ca 7 hodín absorbovalo 1 450 ml H₂ (ca teoretické množstvo). Po odfiltrovaní katalyzátora sa filtrát okyslił zriedenou H₂SO₄ na pH 6 (na zabránenie oxidácii produktu pri izolácii). Získalo sa 8,5 g (71 %) 2,4,5-triamino-6-oxypyrimidínsulfátu.

Súhrn

Porovnala sa redukcia 1,3-dimetyl-4-amino-5-nitrozouracilu za použitia:

1. alkalických siričitanov,
2. kyslíčnika siričitého v prostredí zriedenej kyseliny octovej, resp. vodného amoniaku,
3. sírnika amónneho,
4. zinku, resp. železa v prostredí kyseliny sírovej, kyseliny octovej a v neutrálnom prostredí za prítomnosti NH₄Cl,
5. katalytickej redukcie.

Modifikácia Traubeho postupu podrobne opísaná v práci poskytuje vysoké výťažky čistého 1,3-dimetyl-4,5-diaminouracilu. Na redukciu 3-metyl-4-amino-

-5-nitrozouracilu sa ako najvhodnejšia tak isto ukázala metóda za použitia sírnika amónneho; na získanie 4,5-diaminouracilu najvhodnejšou metódou je redukcia príslušného 5-nitrozoderivátu zinkom v prostredí H_2SO_4 . Uspokojivo praktikovateľná je metóda katalytickej redukcie 2,4-diamino-5-nitrozo-6-oxypyrimidínu, ktorý sa z reakčného prostredia izoluje ako sulfát.

К ВОПРОСУ ПРИГОТОВЛЕНИЯ 4-5-ДИАМИНО-6-ОКСИПИРИМИДИНОВ

А. КОСТОЛАНСКИ, И. МОКРИ

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института
Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Было проведено сравнение восстановления 1,3-диметил-4-амино-5-динитрозурацила с применением:

1. щелочных серноокислых солей,
2. сернистого ангидрида в среде разбавленной уксусной кислоты или водного аммиака,
3. сернистого аммония,
4. цинка или железа в среде серной кислоты, уксусной кислоты и в среде нейтральной в присутствии NH_4Cl ,
5. каталитического восстановления.

Модификация способа Траубе, подробно описанного в работе, дает высокий выход чистого 1,3-диметил-4,5-диаминоурацила. Как наиболее выгодный метод восстановления 3-метил-4-амино-5-нитрозурацила оказался метод восстановления с применением сернистого аммония а для получения 4,5-диаминоурацила метод восстановления соответствующего 5-нитрозодеривата цинком в среде H_2SO_4 . Практически удовлетворяющим методом является метод каталитического восстановления 2,4-диамино-5-нитрозо-6-оксипиридина, который изолируется из реакционной среды как серноокислая соль.

Поступило в редакцию 26. IX. 1955 г.

ZUR HERSTELLUNG VON 4,5-DIAMINO-6-OXYPYRIMIDINEN

A. KOSTOLANSKÝ, J. MOKRÝ

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der
Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Es wurde ein Vergleich der Reduktion von 1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitroso-uracil durchgeführt, und zwar unter Verwendung von:

1. Alkalisulfiten,
2. Schwefeldioxyd in verdünnter Essigsäure bzw. wässrigem Ammoniak,
3. Ammoniumsulfid,

4. Zink bzw. Eisen in Lösung von Schwefelsäure, Essigsäure und in neutralem Medium in Gegenwart von NH_4Cl ,

5. katalytischer Reduktion.

Eine in der vorliegenden Arbeit ausführlich beschriebene Modifikation des Verfahrens von Traube bietet hohe Ausbeuten reinen 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-uracils. Als vorteilhafteste Methode der Reduktion von 3-Methyl-4-amino-5-nitroso-uracil erwies sich ebenfalls die Reduktion unter Verwendung von Ammoniumsulfid, und zur Gewinnung von 4,5-Diamino-uracil die Methode der Reduktion des entsprechenden 5-Nitrosoderivats mittels Zink in schwefelsaurem Medium. Befriedigend praktikabel ist die Methode der katalytischen Reduktion des 2,4-Diamino-5-nitroso-6-oxypyrimidins, welches aus dem Reaktionsmedium als Sulfat isoliert wird.

In die Redaktion eingelangt den 26. IX. 1955

LITERATÚRA

1. Hepner B., Frenkenberg S., *Helv. chim. Acta* 15, 353 (1932). 2. Hepner B., Frenkenberg S., *Helv. chim. Acta* 15, 538 (1932). 3. Nathan A. H., Boggert M. T., *J. am. chem. Soc.* 63, 2365 (1941). 4. Nathan A. H., Boggert M. T., *J. am. chem. Soc.* 63, 2568 (1941). 5. Blicke F. F., Godt H. C. Jr., *J. am. chem. Soc.* 76, 2798 (1954). 6. Traube W., *Ber.* 33, 3094 (1900). 7. Traube W., *Ber.* 33, 3053 (1900). 8. DRP 161 493 (Frđl. 8. 1137). 9. DRP 89 978 (Frđl. 4. 47). 10. Hebký J., Kejha I., *Chem. Listy* 48, 1709 (1954). 11. Traube W., *Ber.* 33, 1377 (1900).

Došlo do redakcie 26. IX. 1955