

Umsetzung des Mischosazons A mit Salpentriger Säure

44 g Mischosazon A werden unter Turbinieren in einem Gemisch von 450 ccm Alkohol und 200 ccm Wasser suspendiert und mit 43 ccm 5.55-proz. Salzsäure (2 Äquivv.) auf 40—45° erwärmt. Zu diesem Gemisch läßt man im Laufe einer Stunde 24 ccm 5 mol NaNO₂ (1 Äquiv.) tropfen, wobei das Osazon restlos in Lösung geht. Gegen Ende der Reaktion beginnt das Osonhydrazon zu kristallisieren; Ausb. 60—70% d. Theorie.

50. Hellmut Bredereck, Ingeborg Hennig und Wolfgang Pfeiderer: Synthesen in der Purinreihe, II. Mitteil.*): Über die Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Harnsäure

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart]
(Eingegangen am 1. Oktober 1952)

Die Darstellung von Mono-, Di- und Triacetyl-diaminouracil aus Harnsäure wird beschrieben. Die Konstitutionen der Verbindungen werden durch zahlreiche Umsetzungen bewiesen. Es wird über eine glatte Darstellungsmethode von Diaminouracil-sulfat bzw. -hydrochlorid sowie der freien Base berichtet.

In der deutschen Patentschrift 121 224¹⁾ ist beschrieben, daß man bei 30 stdg. Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf Harnsäure in Gegenwart von Pyridin 8-Methyl-xanthin erhält. Wird die Reaktion bereits nach 15 Std. unterbrochen, so kann durch Auskochen des Rohproduktes mit Wasser als Zwischenprodukt ein Diacetat des 4.5-Diamino-uracils gewonnen werden²⁾. Aus der Diacetyl-Verbindung läßt sich mit Alkali eine Acetylgruppe abspalten und ein Monoacetyl-diaminouracil darstellen³⁾.

Da uns die Acetate des Diaminouracils für synthetische Versuche geeignet erschienen, haben wir die Einwirkung von Essigsäureanhydrid + Pyridin auf Harnsäure erneut untersucht. Dabei mußten wir feststellen, daß die bisherigen Befunde unvollständig, teilweise aber auch unzutreffend waren.

Auf Grund zahlreicher Reihenversuche haben wir zunächst die optimalen Bedingungen zur Darstellung der als Zwischenprodukt auftretenden Verbindung festgelegt. Gegenüber den früheren Angaben wurde die Erhitzungsdauer herabgesetzt. Die Menge an Pyridin läßt sich innerhalb weiter Grenzen variieren. Das erhaltene Produkt, das durch vorsichtiges Umkristallisieren aus Wasser rein erhalten werden konnte, besaß auf Grund der Analysen (C, H, N) die Zusammensetzung eines Triacetyl-diaminouracils (im folgenden als „Triacetat“ bezeichnet). Beim Kochen der wäßrigen Lösung wird allmählich eine Acetylgruppe abgespalten und eine Verbindung von der Zusammensetzung eines Diacetyl-diaminouracils (im folgenden als „Diacetat“ bezeichnet) erhalten. Diese Verbindung hat auch Biltz⁴⁾ in den Händen gehabt und als erstes

*): I. Mitteil.: H. Bredereck, H. v. Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950].

¹⁾ C. F. Boehringer u. Söhne, Dtsch. Reichs-Pat. 121 224 [1901]; Frdl. Fortschr. Teerfabrikat. 6, 1182.

²⁾ C. F. Boehringer u. Söhne, Dtsch. Reichs-Pat. 126 797 [1901]; Frdl. Fortschr. Teerfabrikat. 6, 1185. ³⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 431, 79 [1923].

⁴⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 431, 70 [1923].

Einwirkungsprodukt von Essigsäureanhydrid + Pyridin auf Harnsäure angesehen, da er die beim Umkristallisieren aus Wasser eingetretene Abspaltung einer Acetylgruppe übersehen hat.

Abgesehen vom Kochen mit Wasser konnten wir die Verseifung des Triacetats zum Diacetat in einfacher Form mit der 4fachen Menge 2n Natronlauge in der Kälte durchführen. Dabei löst sich das Triacetat auf, und innerhalb 1–2 Min. erstarrt die Lösung zu einem dicken Kristallbrei, der aus dem Natriumsalz des Diacetats besteht. Durch Auflösen in Wasser und Ansäuern erhält man das freie Diacetat. Sowohl das freie Diacetat als auch das Natriumsalz lassen sich mit Essigsäureanhydrid + Pyridin wieder in das Triacetat zurückverwandeln, eine Reaktion, die Biltz nicht gelungen war.

Während Biltz⁴⁾ die Abspaltung einer Acetylgruppe aus dem Diacetat durch 7-tägiges Stehenlassen mit der 10fachen Menge 10-proz. Lauge vornahm, konnten wir durch kurzes Kochen mit 2n Lauge das Monoacetyldiaminouracil (künftig als „Monoacetat“ bezeichnet) erhalten. Auf die gleiche Weise konnten wir auch unmittelbar aus dem Triacetat das Monoacetat gewinnen.

Die Reacetylierung des Monoacetats mit Essigsäureanhydrid + Pyridin führte unmittelbar zum Triacetat. Das Diacetat konnte in keinem Fall erhalten werden.

Während Biltz⁴⁾ angibt, daß aus dem Diacetat lediglich eine Acetylgruppe abgespalten werden kann, beschreibt eine ältere, von Biltz wohl überschene Patentschrift⁵⁾ die Verseifung des Diacetats bzw. Monoacetats mit 50-proz. Lauge zum Diaminouracil. Wir konnten durch unsere Versuche die Patentangaben bestätigen. Während jedoch mit 50-proz. Lauge infolge erheblicher Zersetzung nur etwa 50% Diaminouracil erhalten werden, konnten wir mit 6n (etwa 25-proz.) Lauge Diaminouracil mit über 90% Ausbeute gewinnen. Gleichzeitig gelang es uns, das Triacetat, auch als Rohprodukt, auf die gleiche Weise mit fast quantitativer Ausbeute zu Diaminouracil zu verseifen. Damit ist diese für Purin-Synthesen wichtige Verbindung jetzt einfacher und mit besseren Ausbeuten als nach der bekannten Traubenschen Synthese zugänglich.

Es gelang uns ferner die Darstellung der freien Base Diaminouracil durch Spaltung des Monoacetats mit methanolischer Salzsäure. Die freie Base, die bisher nur schwer zu isolieren war⁶⁾, erhielten wir aus dem Hydrochlorid durch Neutralisation mit Ammoniak. Wir konnten sie als unzersetzt haltbare Substanz isolieren. Sie wird in der Literatur als „leicht zersetzbare Verbindung“ bezeichnet⁷⁾.

Das Diaminouracil ließ sich mit Essigsäureanhydrid und Pyridin sowohl als Sulfat als auch als freie Base zum Triacetat reacetylieren. Die freie Base reagierte in wesentlich kürzerer Zeit (1–2 Stdn.) zum Triacetat, während für das Sulfat etwa 5 Stdn. erforderlich sind. Mit Essigsäureanhydrid allein entstand aus der freien Base in der gleichen Zeit (1–2 Stdn.) nur Monoacetat.

Biltz⁸⁾ fand bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das Sulfat bzw. Hydrochlorid in Gegenwart von wenig Pyridin keinerlei Umsetzung bzw. bei längerem Kochen

⁵⁾ Farbenfabriken vorm. Bayer & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 144761 [1903]; Frdl. Fortschr. Teerfabrikat. 7, 681. ⁶⁾ W. Traube, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1371 [1900].

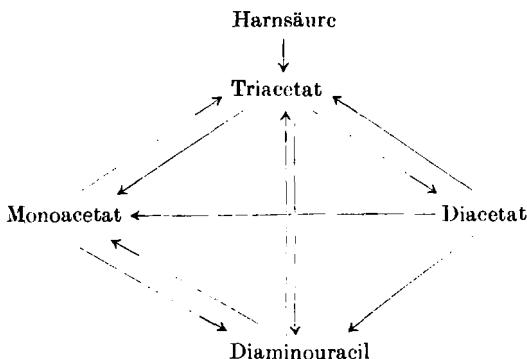
⁷⁾ Beilsteins Handb. d. org. Chem. Hptw. Bd. 25, 481; Farbenfabriken vorm. Bayer & Co., Dtsch. Reichs-Pat. 144761 [1903]; Frdl. Fortschr. Teerfabrikat. 7, 681.

⁸⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 431, 97 [1923].

eine eintretende Zersetzung; bei Verwendung des Natriumsalzes stellte er glatte Umsetzung fest. Der negative Ausfall beim Sulfat und Hydrochlorid erklärt sich aus der zu geringen Menge Pyridin, die nicht zur Neutralisation des Säure-Restes ausreichte und somit als Kondensationsmittel nicht zur Verfügung stand.

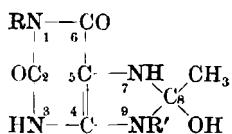
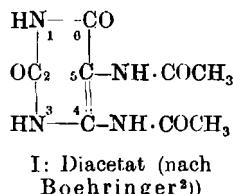
Von dem Triacetat, das Biltz aus Diaminouracil darstellte — er sieht es als eine Diacetyl-Verbindung des Trioxy-methyl-dihydropurins (s. u.) an —, schreibt Biltz⁹⁾, er könne es nicht aus dem Diacetat gewinnen, es stelle vielmehr das Produkt einer Nebenreaktion dar. Diese Auffassung kann nach unseren oben geschilderten Ergebnissen nicht mehr aufrechterhalten werden.

In der folgenden Übersicht ist noch einmal das Ergebnis der bis jetzt beschriebenen Untersuchungen zusammengefaßt:



Die Konstitution der Acetate

In dem Dtsch. Reichs-Pat. 126797²⁾ und 144761⁵⁾ wird das Diacetat als *N,N*-Diacetyl-diaminouracil (I) formuliert. Biltz jedoch nimmt auf Grund der nachfolgenden Beweisführung die Konstitution eines 2.6.8-Trioxy-8-methyl-9-acetyl-8.9-dihydro-purins (II) an. Entsprechend formuliert er das Monoacetat als 2.6.8-Trioxy-8-methyl-8.9-dihydro-purin (III) und die von ihm durch Acetylierung des Diaminouracils erhaltene, mit unserem Triacetat identische Verbindung als 1.9-diacetyl-2.6.8-Trioxy-8-methyl-8.9-dihydro-purin (IV), wobei er offen läßt, ob nicht die eine Acetylgruppe statt am N¹ am N⁷ sitzt.



- II: R = H, R' = COCH₃
„Diacetat“ (nach Biltz)
III: R = H, R' = H
„Monoacetat“ (nach Biltz)
IV: R = R' = COCH₃
„Triacetat“ (nach Biltz)

Als Beweis für seine Annahme führt Biltz¹⁰⁾ die folgenden Tatsachen an:

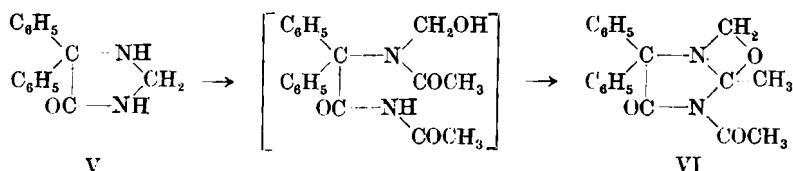
1.) Aus dem Diacetat läßt sich nur eine Acetylgruppe abspalten, was bei Annahme der Formel I unverständlich wäre.

2.) Bei Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf das Imidazol-Derivat V findet primär Aufspaltung des Ringes statt, der sich daraufhin unter Ein-

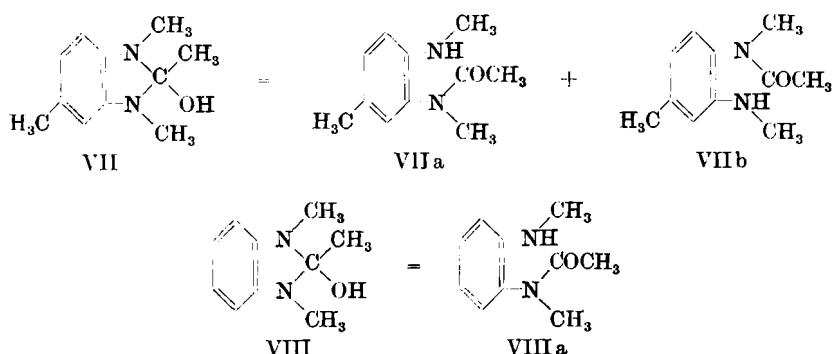
⁹⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 481, 99 [1923].

¹⁰⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 481, 71 [1923].

beziehung einer Acetylgruppe in anderer Weise wieder schließt (VI). Für diesen Vorgang wird der folgende Mechanismus angenommen¹¹⁾:



3.) St. Niementowski¹²⁾ hatte u. a. aus 2.5-Dimethyl-benzimidazol beim Methylieren mit Methyljodid und Ersatz des Jods gegen Hydroxyl 2-Oxy-1.2.3.5-tetramethyl-2.3-dihydro-benzimidazol (VII) erhalten. Entsprechende Carbinole fand O. Fischer¹³⁾; u.a. stellte er aus *N,N'*-Dimethyl-*o*-phenylen-diamin und Essigsäureanhydrid das 2-Oxy-1.2.3-trimethyl-2.3-dihydro-benzimidazol (VIII) her. Diese Verbindungen sind in ihrem Imidazolring dem Mono- bzw. Diacetat (in der Formulierung von Biltz) ähnlich gebaut.



Von diesen von Biltz angeführten Beweisen sind jedoch 2 nicht stichhaltig: Wie oben dargelegt, lassen sich aus dem Diacetat sehr wohl beide Acetylgruppen abspalten. Weiterhin wurde von C. W. Smith und Mitarbb.¹⁴⁾ neuerdings gezeigt, daß es sich bei den Verbindungen von Niementowski und O. Fischer (VII und VIII) nicht um Benzimidazole, sondern um acylierte *o*-Phenylendiamine handelt. Die Verbindung von Niementowski ist ein Gemisch von *N,N'*-Dimethyl-4-methyl-*N*-acetyl-(VIIa) und *N,N'*-Dimethyl-4-methyl-*N'*-acetyl-*o*-phenylendiamin (VIIb), die Verbindung von O. Fischer *N,N'*-Dimethyl-*N*-acetyl-*o*-phenylendiamin (VIIIa).

Bevor wir die Konstitution jedes einzelnen Acetats ableiten, soll zunächst die Einwirkung von Säure, und zwar alkoholischer Salzsäure und alkoholischer

¹¹⁾ H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. **431**, 72 [1923]; H. Biltz, K. Scydel u. E. Hamburger-Glaser, Liebigs Ann. Chem. **428**, 198 [1922].

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1886 [1887].

¹³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 930 [1901]; O. Fischer u. M. Rigaud, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 4205 [1901].

¹⁴ C. W. Smith, R. S. Rasmussen u. S. A. Ballard, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1082 [1949].

p-Toluolsulfonsäure, welch letztere im Rahmen der Acetylbestimmung nach Freudenberg Verwendung findet, kurz besprochen werden. Die eingehende Wiedergabe der Ergebnisse findet sich in Mitteilung V.

Während bisher bekannt war, daß Acetyl-Derivate des Diaminouracils mit Säuren nur Ringschluß zu 8-Methyl-xanthin (X) erleiden⁵), stellten wir fest, daß das „Di- und Triacetat“ mit verd. Schwefelsäure oder methanolischer Salzsäure nebeneinander 8-Methyl-xanthin (X) und Diaminouracil (IX) geben, das „Monoacetat“ aber ausschließlich in Diaminouracil (IX) übergeht.

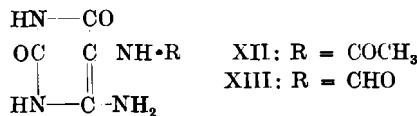
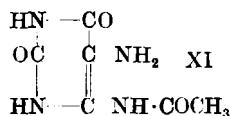
Analog verläuft die Einwirkung von alkoholischer *p*-Toluolsulfonsäure, nur daß jeweils die *p*-Toluolsulfonyl-Verbindung entsteht. Aus dem Monoacetat bildet sich dabei die Tosyl-Verbindung des Diaminouracils (der Toluolsulfonsäure-Rest sitzt am NH₂ des C⁴), aus dem Di- und Triacetat

nebeneinander die Tosyl-Verbindung des Diaminouracils und des 8-Methyl-xanthins (s. Mitteilung V). Durch die Bildung des 8-Methyl-xanthins bzw. der Toluolsulfonsäure-Verbindung wird also ein Teil einer Acetylgruppe für die Ringbildung beansprucht. Diese Tatsache drückt sich naturgemäß in den zu niedrigen Acetylwerten aus. Während das Monoacetat (und alle sich davon ableitenden Derivate) den zu erwartenden Acetylwert liefert, gibt das Diacetat (und Derivate) Werte von etwa 1.5 (statt 2) und Triacetat (und Derivate) von etwa 2.5 (statt 3) Acetylgruppen. Es liegt nahe, dieses bei Säureeinwirkung zutage tretende verschiedene Verhalten von Monoacetat einerseits und Di- bzw. Triacetat andererseits auf eine besondere konstitutive Anordnung einer Acetylgruppe im Di- und Triacetat zurückzuführen, durch die die Bildung des 8-Methyl-xanthins begünstigt wird. Eine solche besondere Anordnung einer Acetylgruppe liegt z.B. in der von Biltz für das Di- und Triacetat vorgeschlagenen Formulierung II und IV vor.

Konstitution des Monoacetats

Für das Monoacetat kommen auf Grund der Analysen und Umsetzungen die folgenden Konstitutionen in Frage:

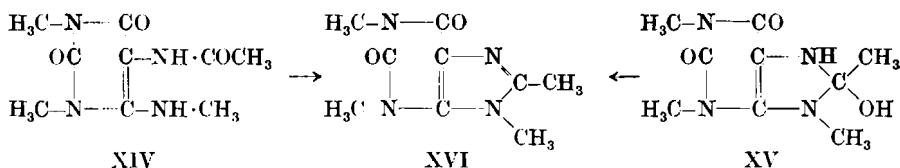
- 1.) 5-Amino-4-acetamino-uracil (XI), 2.) 4-Amino-5-acetamino-uracil (XII),
- 3.) 8-Oxy-2.6-dioxo-8-methyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin (III).



Nun ist bekannt, daß im Diaminouracil die NH₂-Gruppe am C⁴ mehr sauren, die am C⁶ mehr basischen Charakter besitzt. Bei Betrachtung der Möglichkeiten 1 und 2 ist daher, da Acylierungen an der basischen Gruppe

einsetzen, von vornherein anzunehmen, daß die Acetaminogruppe am C⁵ sitzt. Zudem ist es uns gelungen, die bekannte 5-Formyl-Verbindung des Diamino-uracils (XIII) mit Acetamid unter Austausch von Formyl gegen Acetyl in unser Monoacetat überzuführen.

In der folgenden Mitteilung ist ein Trimethylmonoacetat beschrieben, das durch Methylierung des Monoacetats bzw. des 1.3-Dimethyl-monoacetats gewonnen wurde. Diese Verbindung ergab mit Acetamid unter Wasserabspaltung 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin. Somit kommt für das Trimethylmonoacetat allein die Konstitution XIV oder XV in Frage, die jeweils unter Wasser-Abspaltung 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVI) ergibt. Entsprechend ergeben sich für das Monoacetat die Formulierungen XII oder III. Einen ersten Hinweis, welche der beiden Formulierungen zutrifft, liefert das Ergebnis der Acetyl-Bestimmung, deren Heranziehung zur Konstitutionsbestimmung wir oben diskutiert haben. Der für das Trimethylmonoacetat und ebenso für das nicht substituierte Monoacetat gefundene Acetylwert entspricht genau einer Acetylgruppe, so daß wir vorerst dem Trimethylmonoacetat die Konstitution XIV und dem Monoacetat die Konstitution XII zuschreiben. Diese Annahme erfährt einen weiteren und endgültigen Beweis durch die anschließend zu besprechende Beweisführung für die Konstitution des Diacetats.

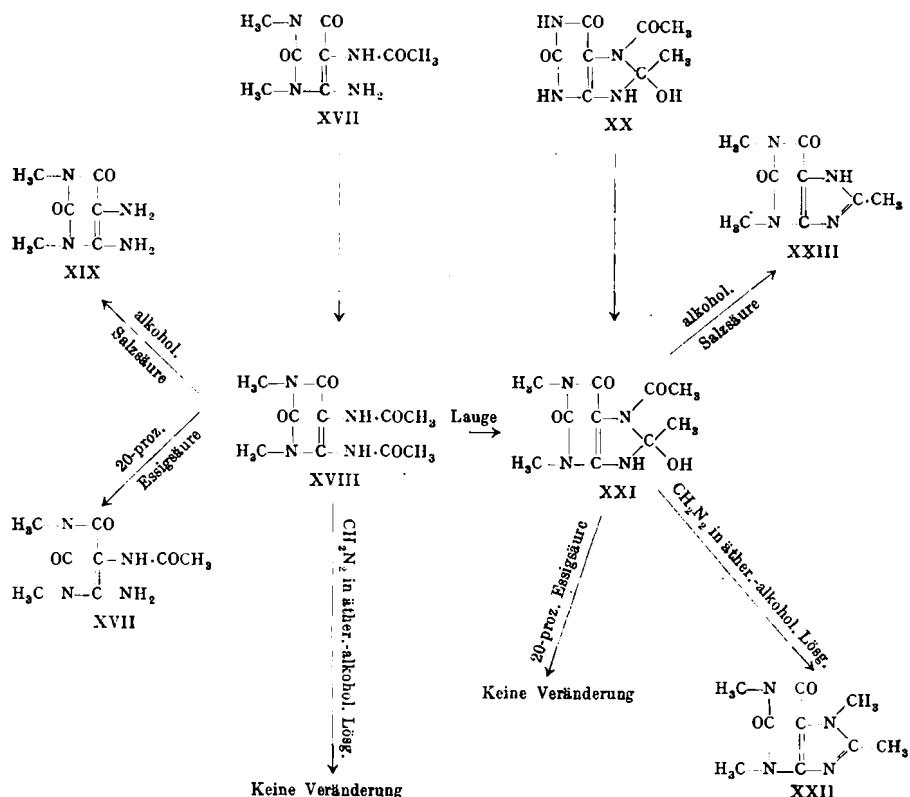


Konstitution des Diacetats

Bei der Ableitung der Konstitution des Diacetats können wir weitestgehend die in der folgenden Mitteilung eingehend dargelegten Ergebnisse heranziehen, so daß wir hier nur die für die Konstitution wesentlichen Punkte wiederzugeben brauchen. Durch Acetylierung des Dimethylmonoacetates (XVII) hatten wir ein Dimethyldiacetat A (XVIII) erhalten, das sich als verschieden von einem durch Methylieren des Diacetates (XX) erhaltenen Dimethyldiacetat B (XXI) erwies. Dimethyldiacetat A ergab einen Acetylwert entsprechend 2 Acetylgruppen, mit methanol. Salzsäure entstand nur 1.3-Dimethyl-diamino-uracil (XIX), mit 20-proz. Essigsäure 1.3-Dimethyl-monoacetat XVII. Demgegenüber zeigte Dimethyldiacetat B (XXI) bei der Acetyl-Bestimmung einen Acetylgehalt von etwa 1.5 Acetylgruppen, mit methanol. Salzsäure entstand neben 1.3-Dimethyl-diamino-uracil (XIX) vorwiegend 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XXIII), beim Kochen mit 20-proz. Essigsäure trat keine Veränderung ein.

War schon durch diese Ergebnisse wahrscheinlich, daß das Dimethyldiacetat A die Konstitution XVIII, das Dimethyldiacetat B die Konstitution XXI besitzen mußte, so wurde diese Annahme endgültig dadurch bewiesen, daß es gelang, Dimethyldiacetat A (XVIII) u.a. durch Lösen in Alkali und Wiederausfällen mit Säure in Dimethyldiacetat B (XXI) überzuführen. Der Beweis für die Konstitution von B, insbesondere hinsichtlich der

Stellung der einen Acetylgruppe, wurde schließlich durch die Diazomethan-Methylierung erbracht. Läßt man Diazomethan in ätherisch-methanolischer Lösung auf das Dimethyldiacetat B einwirken, so erhält man 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (XXII). Dimethyldiacetat A zeigt bei der gleichen Reaktion keine Veränderung. Welche Rückschlüsse erlaubt nun die Entstehung des 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthins auf die noch ungeklärte Stellung der einen



Acetylgruppe im Dimethyldiacetat B? Bei Annahme der Acetylgruppe am N⁹ ließe sich die Bildung des beim Versuch aufgefundenen 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthins nur ohne Wasseraustritt, jedoch durch Abspaltung von Essigsäure zwischen C⁸ und N⁹ und Methylierung des am N⁷ schon vorhandenen Wasserstoffatoms erklären. Da eine Acetyl- oder Methylwanderung von N⁹ nach N⁷ nicht in Frage kommt, hätte bei einfachem Wasseraustritt, und zwar zwischen N⁷ und C⁸ aus der 9-Acetyl-Verbindung durch Austausch der Acetyl- gegen die Methylgruppe das 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin entstehen müssen.

Nimmt man hingegen die Acetylgruppe am N⁷ an, so wäre die Reaktion zu 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin auf zweierlei Weise zu deuten: Es tritt Essigsäure zwischen N⁷ und C⁸ aus, dann erfolgt die Wanderung des Wasserstoffes von N⁹ nach N⁷ und anschließende Methylierung am N⁷. Eine zweite Möglichkeit wäre der Wasseraustritt zwischen C⁸ und N⁹ und Ersatz der Acetylgruppe am N⁷ durch CH₃.

Aus den vorstehenden Überlegungen geht hervor, daß das Auffinden von Wasser die Reaktion eindeutig im Sinne der 2. Annahme, also Stellung der Acetylgruppe am N⁷ klären würde. Die mehrfach unter Ausschluß jeglicher Luftfeuchtigkeit in absoluter ätherisch-methanolischer Lösung durchgeföhrten Versuche ergaben stets einwandfrei Auftreten von Wasser, das durch Zufügen von Calciumcarbid als Acetylen (Cu-acetylid)¹⁵⁾ nachgewiesen wurde. In Blindversuchen (ohne Diazomethan) wurde keine Spur von Wasser gefunden. Bei der vorstehenden Reaktion kommt es also zu einem Austausch der Acetyl- gegen die Methylgruppe unter dem Einfluß der ätherisch-methanolischen Diazomethan-Lösung. Eine solche entacetylierende Methylierung wurde bereits von Biltz¹⁶⁾ im Falle acetylierter Spirodihydantoine festgestellt. Wir selbst haben die Reaktion bei O-Acetyl-Verbindungen eingehender untersucht¹⁷⁾. Die Acetylgruppe, an deren Stelle die Methylgruppe tritt, geht unter dem Einfluß des Methanols in Essigsäuremethylester über; es kommt dabei nicht zu einer Wasserbildung.

Für das Dimethyldiacetat B ist somit die Konstitution XXI bewiesen und entsprechend für das nichtmethylierte Diacetat die Konstitution XX, da das Dimethyldiacetat B aus dem Diacetat mit Diazomethan gewonnen wurde. Für das Diacetat war die ringförmige Anordnung durch die Säure-Reaktionen (s. o. und Mitteil. V) und die Diazomethan-Methylierung (s.o.) bereits sichergestellt. Die Stellung der 2. Acetylgruppe ist erst jetzt sichergestellt durch den Beweis der 2. Acetylgruppe des Dimethyldiacetats B (XXI) in N⁷. Da eine N-Acetyl-Wanderung während der Methylierung nicht bekannt ist, muß das Diacetat (als Ausgangsmaterial für Dimethyldiacetat B) die 2. Acetylgruppe auch in N⁷-Stellung haben, mithin die Konstitution XX besitzen.

Die vorstehende Beweisführung für Dimethyldiacetat A und B schließt gleichzeitig einen Beweis für die Konstitution des Monoacetats ein. Das Dimethyldiacetat A (XVIII) wurde durch Acetylierung des Dimethylmonoacetats XVII gewonnen. Damit ist bewiesen, daß auch das Monoacetat als Ausgangsstoff für Dimethylmonoacetat die offene Anordnung gemäß der Konstitution XII haben muß, da ein Übergang einer ringförmigen Monoacetat-Anordnung in das offene Diacetat unter dem Einfluß von Essigsäureanhydrid nicht in Frage kommt; vielmehr hätte man eine Wasser-Abspaltung unter Bildung eines 8-Methyl-xanthin-Derivates erwarten müssen.

Konstitution des Triacetats

Wie oben dargelegt, kann sowohl das Monoacetat XII als auch das Diacetat XX mit Essigsäureanhydrid + Pyridin in das Triacetat übergeföhr't werden. Damit bleibt für die Konstitution des Triacetats lediglich die Stellung der 3. Acetylgruppe zu klären, wofür die folgenden Möglichkeiten in Frage kommen:

- 1.) am N¹, 2.) am N³, 3.) am N⁹, 4.) am O des C⁸.

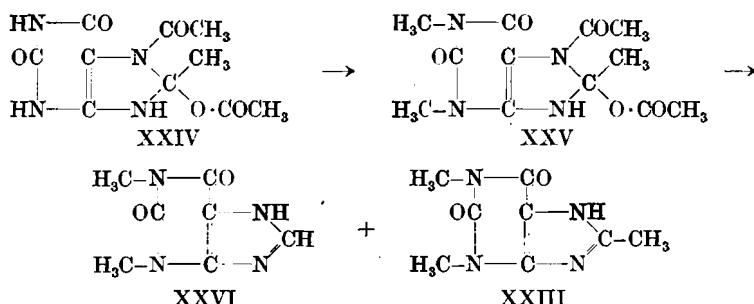
Eine Einengung dieser 4 Möglichkeiten brachte die Methylierung des Triacetats mit Diazomethan in ätherischer Lösung. Es entstand ein Dimethyl-

¹⁵⁾ E. R. Weaver, J. Amer. chem. Soc. 36, 2462 [1914].

¹⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1146 [1931].

¹⁷⁾ Chem. Ber. 80, 401 [1947] und nicht veröffentlichte Arbeiten.

triacetat (XXV), das beim Erhitzen mit Formamid Theophyllin (XXVI) und 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XXIII) ergab (über die Reaktion von Acetyl-Verbindungen mit Säureamiden siehe die nachstehende Mitteilung). Somit mußte die 3. Acetylgruppe ebenso wie die beiden anderen am Imidazolring sitzen, und zwar entweder am N⁹ oder am O des C⁸.

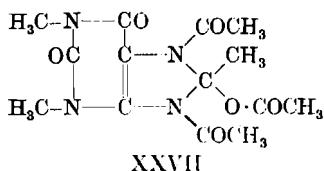
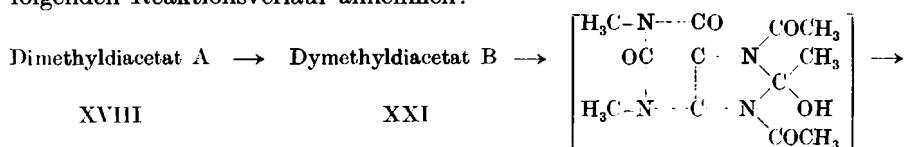


Die Tatsache, daß aus dem Triacetat durch einfaches Kochen der wäßrigen Lösung eine Acetylgruppe abgespalten wird, gibt einen ersten Hinweis, daß diese Acetylgruppe wohl eine *O*-Acetylgruppe ist und mithin am O des C⁸ sitzt. Diese Annahme findet durch folgende Versuche und Überlegungen eine Stütze:

Wie wir immer wieder feststellen konnten, sind die methylierten und nicht-methylierten Diaminouracil-Verbindungen in ihrem chemischen Verhalten nicht vergleichbar. Während sich z. B. aus dem freien Triacetat mit Wasser leicht eine Acetylgruppe abspalten läßt, bleibt das Dimethyltriacetat XXV selbst nach 1 stdg. Kochen mit Wasser vollkommen unverändert. Durch den Eintritt der beiden CH₃-Gruppen ist also eine Stabilisierung des Moleküls erfolgt, die sich auch in einem weiteren Versuch zeigte.

In der nachstehenden Mitteilung berichten wir darüber, daß man durch Acetylierung der beiden dort beschriebenen Dimethylacetate A (XVIII) und B (XXI) ein 1,3-Dimethyl-tetraacetat (XXVII) erhält, das dann bei weiterer Einwirkung von Essigsäureanhydrid + Pyridin in 1.3.8-Trimethyl-xanthin übergeht. Es war daher zu erwarten, daß das obige Dimethyltriacetat XXV bei der Acetylierung ebenfalls in das Dimethyltetraacetat XXVII und schließlich in 1.3.8-Trimethyl-xanthin übergehen würde. Zu unserer Überraschung trat diese Reaktion nicht ein. Selbst nach 8 stdg. Kochen mit Essigsäure-anhydrid + Pyridin wurde das unveränderte Dimethyltriacetat zurück erhalten. Einen Hinweis für dieses Verhalten erkennt man beim Aufbau des Dimethyltriacetates mit Hilfe der Stuart-Modelle. Man sieht, daß durch eine *O*-Acetylgruppe (am C⁸) und die CH₃-Gruppe (am N³) der Eintritt einer 4. Acetylgruppe etwas behindert ist, während andererseits eine Gruppierung mit der Acetylgruppe am N⁹ nicht erkennen läßt, warum die *O*-Acetylierung unterbleiben sollte. Das Ausbleiben der Acetylierung steht also in Übereinstimmung mit unserer oben ausgesprochenen Annahme, daß das Dimethyltriacetat die Konstitution XXV und demgemäß das Triacetat die Konstitution XXIV besitzt.

Die soeben angestellten Überlegungen lassen uns nun andererseits für die Acetylierung des Dimethyldiacetats A (XVIII) zum Dimethyltetraacetat XXVII folgenden Reaktionsverlauf annehmen:

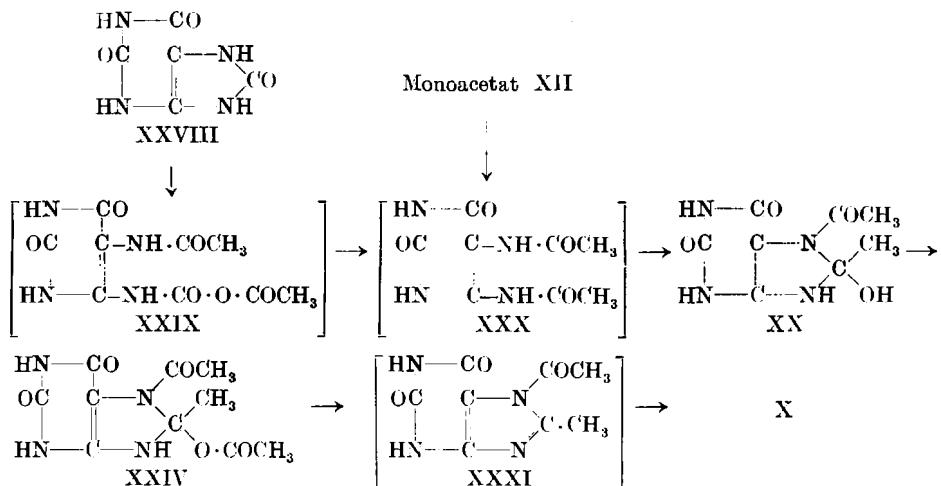


Es findet also nach der Umlagerung von Dimethyldiacetat A in B unter dem Einfluß der CH_3 -Gruppe am N^1 und N^3 primär eine Acetylierung des Dimethyldiacetats B am N^9 statt und anschließend sofort die räumlich nicht behinderte O -Acetylierung.

Über den Mechanismus der Bildung von Triacetat und 8-Methyl-xanthin aus Harnsäure

Nach Kenntnis der Konstitution der einzelnen Acetate und des Verlaufs des Acetylierungsvorgangs des Dimethyldiacetats A zum 1.3.8-Trimethyl-xanthin (s. oben und die nachstehende Mitteilung) stellt sich uns die Bildung von Triacetat und 8-Methyl-xanthin aus Harnsäure und die Acetylierung des Monoacetats zum Triacetat folgendermaßen dar:

Harnsäure (XXVIII) wird zwischen N^7 und C^8 aufgespalten unter Anlagerung von Essigsäureanhydrid und Bildung von XXIX. Das Carbaminsäure-Derivat spaltet bei der Siedetemperatur des Anhydrid-Pyridin-Gemisches sofort Kohlendioxyd ab unter Bildung des unbeständigen Diacetats XXX. Für



den weiteren Übergang des unbeständigen Diacetats XXX zum 8-Methyl-xanthin legen wir im wesentlichen die Ergebnisse zugrunde, die wir durch die Isolierung von Zwischenprodukten bei der Reaktion Dimethyldiacetat A (XVIII) \rightarrow 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XXIII) gewonnen haben: Das unbestän-

dige Diacetat lagert sich sofort in das beständige Diacetat XX um, das zum Triacetat XXIV weiteracetyliert wird. Zum Unterschied gegenüber dem Dimethyldiacetat B (XXI) unterbleibt infolge des Fehlens der beiden CH_3 -Gruppen in N^1 und N^3 die Acetylierung am N^9 , so daß ein Tetracetat entsprechend dem Dimethyltetraacetat XXVII nicht existiert. Aus dem Triacetat wird nunmehr Essigsäure abgespalten unter Bildung von 8-Methyl-7-acetyl-xanthin(?) (XXXI), das dann, möglicherweise unter dem Einfluß von Pyridinacetat, die Acetylgruppe gegen H austauscht unter Entstehen von 8-Methyl-xanthin (X).

Die Acetylierung von Monoacetat XII zum Triacetat erfolgt in der Weise, daß zunächst das unbeständige Diacetat XXX gebildet wird, das dann in der vorstehend geschilderten Weise in das Triacetat und weiter in 8-Methyl-xanthin übergeht. Es trifft also nicht zu, daß, was ja naheliegend wäre, unter dem Einfluß von Anhydrid + Pyridin das Monoacetat unter Wasserabspaltung unmittelbar in 8-Methyl-xanthin übergeht.

Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie den Farbwerken Hoechst.

Beschreibung der Versuche

Triacetat (8-Acetoxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin; XXIV)

a) aus Harnsäure: 100 g Harnsäure werden mit 300 ccm Essigsäureanhydrid und 150 ccm Pyridin unter Rühren und Rückfluß $7\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht. Nach Abkühlen über Nacht (im Eisschrank) wird das braungefärbte Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Aceton gewaschen und so lange im Trockenschrank bei 100° getrocknet, bis der Geruch nach Essigsäureanhydrid verschwunden ist; Ausb. 123 g (77% d.Th.). Die Reinheit des Rohproduktes ist so groß, daß das Triacetat in dieser Form zu allen Reaktionen eingesetzt werden kann. Beim Umkristallisieren aus Wasser tritt in allen Fällen teilweise Versifung ein; man verwendet hierzu etwa die 30fache Menge Wasser, kocht nur kurz einmal auf und erhält nach Reinigung mit Tierkohle etwa 50% des Rohproduktes an schneeweissen, großen Prismen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4$ (268.2) Ber. C 44.78 H 4.51 N 20.89

Gef. C 44.88 H 5.87 N 20.43 (m. absolut. Alk. gewasch. Rohprod.)

Gef. C 44.86 H 4.87 N 21.25 (umkrist. Rohprod.)

Bei Verwendung von nur 20 ccm Pyridin (oder Pyridinbasen) muß die Reaktionsdauer auf etwa 12 Stdn. erhöht werden, wobei außerdem 10–15% Harnsäure unumgesetzt bleiben. Im Falle der Xanthin(bzw. Coffein)-Synthese ist dies unwesentlich, da die Umsetzung mit Formamid (s. Mitteil. III) wie mit reinem Triacetat verläuft.

b) aus Mono- oder Diacetat: 6 g Monoacetat (oder Diacetat oder Natrium-Salz des Diacetats) werden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid und 15 ccm Pyridin 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht (Röhren). Nach Abkühlen und einigem Stehenlassen in der Kälte saugt man 6 g (70% d.Th., bei Diacetat 85% d.Th.) hellbraunes Rohtriacetat ab, welches mit dem aus Harnsäure hergestellten identisch ist.

c) aus Diaminouracil-sulfat: 10 g Diaminouracil-sulfat werden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid und 50 ccm Pyridin 5 Stdn. unter Rühren und Rückfluß gekocht. Nach mehrstdg. Stehenlassen in der Kälte und Absaugen erhält man 7 g Triacetat, identisch mit der oben beschriebenen Verbindung.

Diacetat (bzw. Natriumsalz) (8-Oxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin; XX)

10 g Triacetat werden mit 40 ccm 2nNaOH versetzt; es tritt beim Umschütteln für 1–2 Min. klare Lösung ein, dann erstarrt das Reaktionsgemisch sofort zu einem steifen, weißen Kristallbrei (Nadeln). Das so erhaltene Natriumsalz des Diacetats wird scharf abgesaugt und zum Entfernen überschüss. Lauge mit absol. Alkohol ge-

waschen. Es läßt sich nicht aus Wasser umkristallisieren. Um das freie Diacetat zu erhalten, wird der Kristallbrei im Wasser in der Kälte gelöst (gegebenenfalls unter Zusatz von Tierkohle) und mit etwa $n\text{H}_2\text{SO}_4$ wieder ausgefällt. Quantitative Ausbeute (etwa 8.5 g) an weißen, büschelartigen Nadeln.

Verseifung des Triacetats durch siedendes Wasser: 10 g Triacetat werden mit 300 ccm Wasser 10 Min. gekocht, heiß mit Tierkohle filtriert und das Filtrat i. Vak. etwa auf die Hälfte eingeengt. Nach dem Abkühlen scheiden sich 6.8 g büschelförmige Nadeln des Diacetats ab.

$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_4\text{Na}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (266.2) (Rohprodukt)	Ber. C 36.09 H 4.17 N 21.05 Na 8.64 Gef. C 34.25 H 4.56 N 21.19 Na 8.68
$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_4$ (226.2) (Diacetat)	Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.52 H 4.90 N 24.84

Monoacetat (4-Amino-5-acetamino-uracil; XII)

a) aus Tri-(bzw. Di-)acetat: 10 g Triacetat werden mit 60 ccm $2n\text{NaOH}$ 10 Min. gekocht. Nach dem Erkalten wird mit 60 ccm Wasser verdünnt und mit Tierkohle gereinigt. Mit $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ wird bis etwa p_H 4 angesäuert; es scheiden sich 6 g weiße, tafelförmige, häufig zu Büscheln vereinigte Prismen ab. An Stelle von Triacetat kann auch Diacetat bzw. das Natriumsalz des Diacetats verwendet werden.

$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$ (184.2)	Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 CH_3CO 23.40 Gef. C 39.50 H 4.71 N 29.59 CH_3CO 23.78
--	--

b) aus Diaminouracil (Base): 1 g Diaminouracil wird mit 50 ccm Essigsäure-anhydrid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Stehenlassen im Eisschrank saugt man ab und fällt das Rohprodukt in der Kälte durch Lösen in $2n\text{NaOH}$ und Zugabe von $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ um.

c) aus 5-Formylamino-4-amino-uracil: 7 g 5-Formylamino-4-amino-uracil werden in 100 g siedendes Acetamid eingetragen. Nach 30 Min. Sieden wird der größte Teil des Acetamids abdestilliert und der Rest mit Methanol ausgelaugt. Der Rückstand wird mit 300 ccm Wasser ausgekocht und heiß abgesaugt. Es hinterbleibt 8-Methyl-xanthin. Der währ. Auszug wird auf dem Wasserbad eingedampft; es setzen sich Kristalle ab, die nach Umkristallisieren als Monoacetat XII identifiziert werden können.

4.5-Diamino-uracil (IX)

4.5-Diamino-uracil-sulfat. a) aus Tri-(bzw. Di- und Mono-)acetat: 20 g Triacetat (roh) werden mit 120 ccm $6n\text{NaOH}$ gelöst und 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen verdünnt man mit der 2–3fachen Menge Wasser und reinigt die dunkelbraune Lösung mit Tierkohle. Unter Eiskühlung und Zufügen einiger Eisstücke zur Lösung wird mit $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ bis etwa p_H 4 angesäuert. Der gelbe Niederschlag wird nach einigem Stehen abgesaugt, mit Aceton gewaschen und bei 100° getrocknet; Ausb. 14 g (90% d.Th.). Zum Umkristallisieren verwendet man die 30fache Menge $2n\text{H}_2\text{SO}_4$. An Stelle von Triacetat kann zur Herstellung von Diaminouracil-sulfat auch das Mono- oder Diacetat bzw. sein Natriumsalz verwendet werden.

$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (209.2)	Ber. C 22.97 H 4.31 N 26.80 S 7.65 Gef. C 23.39 H 4.71 N 26.82 S 7.65
---	--

b) aus Monoacetat und Säure: 5 g Monoacetat werden mit 50 ccm $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten fällt Diaminouracil-sulfat in Form gelblicher Kristalle aus.

c) aus Tri- oder Diacetat mit Säure (neben 8-Methyl-xanthin, X): 5 g Triacetat oder Diacetat werden mit 50 ccm $2n\text{H}_2\text{SO}_4$ 30 Min. gekocht; es tritt keine völlige Lösung ein. Die heiße Lösung wird abgesaugt; der Niederschlag besteht aus 1.7 g 8-Methyl-xanthin. Im Filtrat scheiden sich nach Abkühlen 1.2 g Diaminouracil-sulfat ab.

In entsprechender Weise kann die Verseifung mit methanol. Salzsäure durchgeführt werden. Man erhält ein Gemisch von 8-Methyl-xanthin und Diaminouracil-hydrochlorid, die durch Kochen mit Wasser voneinander getrennt werden können. 8-Methyl-xanthin bleibt ungelöst, aus dem Filtrat erhält man durch Ansäuern mit Schwefelsäure Diaminouracil-sulfat.

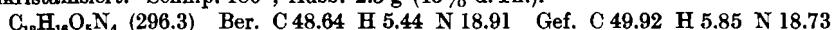
4.5-Diamino-uracil (freie Base IX): 10 g Monoacetat werden mit 100 ccm methanol. Salzsäure (Methanol mit 10–15% Chlorwasserstoff) 5 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Diaminouracil-hydrochlorid abgesaugt, in wenig Wasser aufgeschlämmt und mit Ammoniak bis zur schwach alkal. Reaktion versetzt. Der Niederschlag besteht nun aus freiem Diaminouracil. Die gelbliche Substanz wird abgesaugt und ist in trockenem Zustand unbegrenzt haltbar; Ausb. 7 g (90% d.Th.).

1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (XXII)

3 g Dimethyldiacetat B (XXI) werden mit 10 ccm Methanol und einer äther. Diazomethan-Lösung (hergestellt aus 20 g Nitrosomethylharnstoff) 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es tritt bis auf einen kleinen Rest, der abfiltriert wird, Lösung ein. Nach Einengen zur Trockne und Reiben erhält man feine, dünne Nadeln, die, aus wenig Alkohol umkristallisiert, reines 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin vom Schmp. 210° darstellen. Keine Schmelzpunktserniedrigung mit auf anderem Wege hergestelltem 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin.

1.3-Dimethyl-triacetat(8-Acetoxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-7-acetyl- 1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin; XXV)

5 g umkristallisiertes Triacetat werden in feingepulverter Form mit einer äther. Lösung von Diazomethan (hergestellt aus 30 g Nitrosomethylharnstoff) 4 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 186°; Ausb. 2.5 g (45% d.Th.).



51. Hellmut Bredereck, Ingeborg Hennig, Wolfgang Pfleiderer und Gerhard Weber: Synthesen in der Purinreihe, III. Mitteil.*): Umsetzungen der Acetate des 4.5-Diamino-uracils. Synthesen von Coffein, Theobromin und Theophyllin

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der
Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 1. Oktober 1952)

Die bei der Umsetzung von Harnsäure mit Essigsäureanhydrid + Pyridin erhaltenen Acetate des Diaminouracils (Mono-, Di- und Triacetat) werden der Methylierung mit Dimethylsulfat + Alkali unterworfen. Dabei entstehen eine Anzahl von Methyl-Derivaten der Mono- und Diacetat-Reihe. Aus diesen erhält man mit Formamid Methylxanthine, so z.B. aus dem 1.3-Dimethyl-monoacetat Theophyllin oder aus dem 3-Methyl-monoacetat 3-Methyl-xanthin, welches durch Weitermethylierung in Theobromin überführt werden kann. Die Umsetzung der unsubstituierten Acetate mit Formamid führt in glatter Reaktion zu Xanthin, woraus sich eine Verbesserung der Coffein-Synthese ergibt. Außer weiteren bisher schlecht zugänglichen Methylxanthinen werden neue Synthesen von Diaminouracil, seinem 3-Methyl- und 1.3-Dimethyl-Derivat beschrieben.

Die Umsetzung der Methyl-Verbindungen mit Essigsäureanhydrid, verdünnten wäßrigen oder alkoholischen Säuren, Laugen und Diazomethan führt zu weiteren Zwischenverbindungen und damit zur Konstitutionsaufklärung aller Verbindungen.

Es wird eine Übersicht über die neuen Darstellungsmöglichkeiten der Methylxanthine und Diaminouracile gegeben.

Durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid + Pyridin auf Harnsäure und anschließende Verseifung werden mehrere Acetyl-Verbindungen erhalten, die

*) II. Mitteil.: s. vorstehende Abhandlung; I. Mitteil.: Chem. Ber. 83, 201 [1950].