

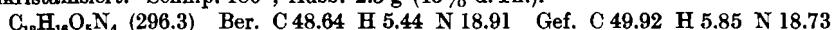
**4.5-Diamino-uracil (freie Base IX):** 10 g Monoacetat werden mit 100 ccm methanol. Salzsäure (Methanol mit 10–15% Chlorwasserstoff) 5 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das Diaminouracil-hydrochlorid abgesaugt, in wenig Wasser aufgeschlämmt und mit Ammoniak 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].

in der vorstehenden Mitteilung behandelt sind. Für die dort beschriebenen Verbindungen, das Monoacetat, das Diacetat und das Triacetat, haben wir die Konstitutionen eines 4-Amino-5-acetamino-uracils („Monoacetat“, III), eines 8-Oxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purins („Diacetat, II) und eines 8-Acetoxy-2.6-dioxo-8-methyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purins („Triacetat“, I) abgeleitet (Formeln s. S. 342 und 343).

Im folgenden sind eine Reihe von Umsetzungen dieser Acetate beschrieben. Wir haben Methylierungen<sup>1)</sup> durchgeführt und die Methyl-Verbindungen mit Essigsäureanhydrid umgesetzt, weiterhin die Acetate und ihre Methyl-Derivate mit Säureamiden behandelt und schließlich die Einwirkung von Säuren und Laugen untersucht. Methylierungen und Säureamid-Umsetzungen führten zu neuen Synthesen von Coffein, Theobromin und Theophyllin.

### Methylierungen

#### I.) Monoacetat-Reihe

a) 3-Methyl-monoacetat (4-Amino-5-acetamino-3-methyl-uracil, IV): Als einzige Methyl-Verbindung eines Acetats war bisher das 3-Methyl-monoacetat bekannt<sup>2)</sup>. Entsprechend der Konstitution des Monoacetats sah Biltz die Verbindung als 2.6.8-Trioxy-3.8-dimethyl-8.9-dihydro-purin an.

Zu seiner Darstellung löste Biltz das Monoacetat in Alkalilauge und gab die erforderliche Menge Dimethylsulfat auf einmal zu. Diese Darstellungs-vorschrift war für uns unzureichend, da bei größeren Ansätzen durch die Zugabe des Dimethylsulfats zur alkalischen Lösung eine solche Temperatursteigerung eintrat, daß die Methylierungsreaktion gegenüber der Verseifung des Dimethylsulfats zurückgedrängt wurde. Durch allmäßliche Zugabe von Dimethylsulfat und gleichzeitigen Zusatz von Aceton konnten wir das 3-Methyl-monoacetat glatt auch in größeren Ansätzen darstellen.

Da das Monoacetat erst aus dem Triacetat hergestellt wurde, mußte es das Ziel sein, ausgehend vom Triacetat ohne Isolierung des Monoacetats zur 3-Methyl-Verbindung zu kommen. Nach alkalischer Verseifung der beiden Acetylgruppen konnten wir durch langsames Zutropfen von Dimethylsulfat (2 Moll.) und Einhalten einer Temperatur von 40° die 3-Methyl-Verbindung in einer Ausbeute von 80–90 % gewinnen. Die Anwesenheit des bei der Verseifung der Acetylgruppen entstehenden Natriumacetats wirkt dabei zusätzlich aussalzend auf die Methyl-Verbindung. Da deren Umsetzung mit Formamid zum 3-Methyl-xanthin führte (s. unten), war damit die 3-Stellung der Methylgruppe bewiesen.

Die Einwirkung von Diazomethan in ätherisch-methanolischer Lösung auf das Monoacetat führte u.a. auch zum 3-Methyl-monoacetat. Daneben entstand die nachstehend beschriebene Dimethyl-Verbindung. Allerdings verlief die Umsetzung außerordentlich langsam, so daß nach 8 Tagen erst ein kleiner Teil des Monoacetats umgesetzt war.

b) 1.3-Dimethyl-monoacetat (4-Amino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil, V): Die weitere Methylierung der 3-Methyl-Verbindung führte

<sup>1)</sup> Die Methylierung des Triacetats mit Diazomethan, die nur für die Konstitution des Triacetats von Bedeutung ist, ist in der vorstehenden Mitteilung besprochen.

<sup>2)</sup> H. Biltz u. W. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 481, 90 [1923].

zunächst zu dem für die Theophyllin-Synthese wichtigen 1.3-Dimethyl-monoacetat. Hierzu war jedoch die Anwendung der von uns früher<sup>3)</sup> aufgefundenen pH-abhängigen Methylierung notwendig. Bei Einhaltung eines pH von etwa 9 und einer Temperatur von 40° gelang uns glatt die Darstellung der Dimethyl-Verbindung. Nachdem wir die Verbindung auf diese Weise erstmals in Händen hatten, konnten wir dann ebenso wie im Falle des 3-Methyl-monoacetats, ausgehend vom Triacetat direkt zur Dimethyl-Verbindung kommen. Auch hier lagen die Ausbeuten zwischen 80–90%. Für die Reaktion ist ein Dimethylsulfat-Überschuß notwendig, da ein Teil sich mit dem durch die abgespaltenen Acetylgruppen entstandenen Natriumacetat zu Essigester umsetzt.

Eine charakteristische Erkennungsreaktion der Dimethyl-Verbindung fanden wir bei ihrem Erhitzen. Nachdem sie bei 281° geschmolzen war, trat eine Gas-Entwicklung ein, bei 290–300° wurde sie wieder fest, um dann bei 325° endgültig zu schmelzen. Bei diesem Vorgang tritt Wasser aus unter Bildung von 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV). Die Überführung des Dimethylmonoacetats in 1.3.8-Trimethyl-xanthin durch einfaches Erhitzen führten wir auch mit mehreren Gramm Substanz in einer Porzellanschale durch.

Die 1.3-Stellung der Methylgruppen ergibt sich aus der Umsetzung mit Formamid zu Theophyllin (XIII) (s.u.) und ebenso aus der vorstehend beschriebenen Bildung von 1.3.8-Trimethyl-xanthin.

c) Trimethyl-monoacetat (4-Methylamino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil, VI): Bei der Darstellung des Dimethylmonoacetats machten wir die Beobachtung, daß bei Verwendung größerer Mengen Dimethylsulfat die Reinheit des Methylierungsproduktes zu wünschen übrig ließ. Unsere Vermutung, daß noch höher methylierte Monoacetate existieren, wurde durch den Versuch bestätigt. Bei der Methylierung des 3-Methyl-monoacetats wurde mit einem Überschuß von Dimethylsulfat (10–12 Moll.) und einem pH der Lösung von 9–10 ein Gemisch von Di- und Trimethylmonoacetat erhalten, aus dem durch Umkristallisieren aus Alkohol die leichter lösliche Trimethyl-Verbindung rein isoliert wurde. Allerdings lagen die Ausbeuten nicht über 20%. Durch die Nachbarstellung der Acetylgruppe ist die Beweglichkeit der Wasserstoffe der Aminogruppe am C<sup>4</sup> eingeschränkt, so daß eine Methylierung schwerer erfolgt.

Der Beweis für die Stellung der dritten Methylgruppe an der Aminogruppe des C<sup>4</sup> und damit für die Konstitution der neuen Trimethyl-Verbindung wurde durch die folgenden Umsetzungen erbracht.

Erhitzt man die Trimethyl-Verbindung mit Formamid, so laufen 2 Reaktionen nebeneinander: einmal entsteht unter Abspaltung der Acetylgruppe als Acetamid, intermediärer Bildung der Formylamino-Verbindung und anschließendem Wasseraustritt 1.3.9-Trimethyl-xanthin (XVI), zum anderen bildet sich unter sofortiger Wasserabspaltung das bisher unbekannte 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVII). Entsprechend führt die Umsetzung der Tri-

<sup>3)</sup> H. Bredereck, H. Haas u. A. Martini, Chem. Ber. 81, 307 [1948].

methyl-Verbindung mit Acetamid ebenfalls zum 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVII). (Über die Umsetzung mit Säureamiden s.u.).

d) Tetramethyl-monoacetat (4-Methylamino-5-[methyl-acetyl-amino]-1.3-dimethyl-uracil, VII): Die vorstehend beschriebene Di- und Trimethyl-Verbindung wurde durch längere Chloroformextraktion der Methylierungs-Lösung gewonnen und schied sich aus dem Chloroform kristallin ab. Aus den Chloroform-Mutterlaugen wurde nach Abdampfen des Chloroforms eine klebrige Masse erhalten, die beim Verreiben mit Aceton kristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Alkohol erwies sich die Substanz als eine weitere – von den bisherigen verschiedenen – Methyl-Verbindung. Nach den Analysen lag eine Tetramethyl-Verbindung vor. Die 4. Methylgruppe mußte entweder an der  $\text{NHCOCH}_3$ - oder der  $\text{NHCH}_3$ -Gruppierung der Trimethyl-Verbindung sitzen. Die Acetyl-Bestimmung (Umesterung mittels *p*-Toluolsulfinsäure) ergab keinen Acetylgehalt. Da nach unseren Erfahrungen Verbindungen mit der Gruppierung  $-\text{N}(\text{R})\text{COCH}_3$  von der Umesterung nur sehr schwer bzw. überhaupt nicht erfaßt werden, nehmen wir die 4. Methylgruppe an der den Acetylrest tragenden  $\text{NH}_2$ -Gruppe an und schreiben der Verbindung die Konstitution VII zu.

Aus den Chloroform-Mutterlaugen konnten wir außerdem noch das bekannte 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (XX) isolieren, dessen Entstehung durch die Reaktionsfolge: Dimethylmonoacetat (V)  $\rightarrow$  1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV)  $\rightarrow$  1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (XX) zu erklären ist. Die Wasserabspaltung aus dem Dimethylmonoacetat zum 1.3.8-Trimethyl-xanthin erfolgt unter dem Einfluß des alkalischen Milieus (s.u. Umsetzungen mit Lauge).

## II.) Diacetat-Reihe

Die Methylierungen wurden nach dem in der Monoacetat-Reihe angewandten Verfahren durchgeführt. Während das freie Diacetat(II) gegenüber 2n Lauge in der Kälte verhältnismäßig beständig ist, steigt die Alkaliempfindlichkeit mit zunehmendem Methylierungsgrad erheblich an. Diese Beobachtung veranlaßte uns, die Methylierungen bei  $\text{p}_\text{H}$  8–9 durchzuführen. Als Ausgangsmaterial diente das leicht erhältliche Natriumsalz des Diacetats.

a) Dimethyl-diacetat (8-Oxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin (XIX): Nachdem wir zunächst die nachstehend beschriebene Tetramethyl-Verbindung erhalten hatten, konnten wir mit 5–7 Moll. Dimethylsulfat unter sehr vorsichtigen Bedingungen eine Dimethyl-Verbindung gewinnen. Der Beweis für die 1.3-Stellung der Methylgruppen ergab sich einmal aus der Überführung in Theophyllin (XIII) beim Erhitzen mit Formamid (s.u.), ebenso aus der Umwandlung in 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV) beim Erhitzen über den Schmelzpunkt. Unter Einhaltung eines  $\text{p}_\text{H}$  von 7–8 gelang mit Dimethylsulfat die Überführung in die nachfolgend beschriebene Tetramethyl-Verbindung XXI.

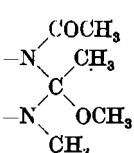
Die Einwirkung von ätherisch-methanolischer Diazomethan-Lösung auf das Dimethyldiacetat führte zum 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin (XX). Die gleiche Verbindung wurde unter den gleichen Bedingungen auch aus dem freien Diacetat erhalten. Erfolgte dagegen die Diazomethan-Einwirkung auf das Di-

acetat nur in ätherischer Lösung, so entstand das Dimethyldiacetat (XIX). (Über den Mechanismus dieser Reaktion s. die vorstehende Mitteilung.)

b) Tetramethyl-diacetat (8-Methoxy-2.6-dioxo-1.3.8.9-tetramethyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin, XXI): Durch Einwirkung eines Dimethylsulfat-Überschusses auf das Diacetat XIX wurde eine Verbindung erhalten, die sich auf Grund der Analysen als ein Tetramethyl-Derivat erwies.

Die Konstitution der neuen Verbindung ergibt sich bei der als gegeben angenommenen Konstitution des Diacetats ohne weiteres.

Die Aufklärung der im Verlauf der Untersuchungen vorgenommenen Umsetzungen bereitete aber erhebliche Schwierigkeiten. Eine Reihe von Versuchen zur Konstitutionsaufklärung (Umsetzung mit Formamid, Acetylierung, Methylierung) waren erfolglos; stets wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Die Acetyl-Bestimmung zeigte keinen



Acetylgehalt. Erst später wurde uns verständlich, daß die Bestimmung bei der nebenstehenden Gruppierung und der damit verbundenen großen Beständigkeit (u.a. liegt die Gruppierung  $-\text{N}(\text{R})\cdot\text{COCH}_3$  vor) versagte. Auch Versuche, eine Verseifung mit methanolischer Salzsäure oder  $1n$  Schwefelsäure durchzuführen, scheiterten. Erst gegen Ende unserer Untersuchungen konnten wir durch kurzes Kochen mit  $0.3n$  Lauge eine Acetylgruppe abspalten und ein Tetramethylmonoacetat erhalten, das verschieden von der durch Methylieren des Monoacetats erhaltenen Verbindung VII war und dem wir die Konstitution (XXII) zu schreiben.

Die Darstellung weiterer Methyl-Derivate in der Diacetat-Reihe ist uns nicht gelungen.

### Umsetzungen mit Essigsäureanhydrid

Wie in der vorstehenden Mitteilung ausführlich dargelegt ist, erhält man beim Erhitzen von Harnsäure mit Essigsäureanhydrid + Pyridin 8-Methyl-xanthin. Als Zwischenprodukt kann bei dieser Reaktion das Triacetat (I) isoliert werden. Ebenso erhält man beim Erhitzen des Monoacetats (III) und des Diacetats (II) mit Essigsäureanhydrid über die Stufe des Triacetats 8-Methyl-xanthin.

Wir haben nunmehr auch die verschiedenen vorstehend beschriebenen methylierten Acetate mit Essigsäureanhydrid + Pyridin behandelt und dabei ganz entsprechend als Endprodukt die methylierten 8-Methyl-xantine erhalten. So ergab 3-Methyl-monoacetat (IV) 3.8-Dimethyl-xanthin (XI) und das 1.3-Dimethyl-monoacetat (V) 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV). Die einfachste Erklärung für diese Reaktion wäre die Annahme einer Wasserabspaltung zwischen der  $\text{NH}\cdot\text{COCH}_3$ -Gruppe (am C<sup>5</sup>) und der NH<sub>2</sub>-Gruppe (am C<sup>4</sup>). Eine solche Wasserabspaltung tritt, wie oben dargelegt, beim Erhitzen des Dimethylmonoacetats über den Schmelzpunkt unter Bildung von 1.3.8-Tri-methyl-xanthin ein. Berücksichtigt man aber, daß aus dem Monoacetat mit Essigsäureanhydrid + Pyridin zuerst das Triacetat und dann erst 8-Methyl-xanthin entsteht, so liegt es nahe, bei den methylierten Monoacetaten einen analogen Verlauf anzunehmen. Im Falle des Dimethylmonoacetats ist es uns darüber hinaus gelungen, eine Reihe von Zwischenstufen zu isolieren, die für die Konstitutionsaufklärung außerordentlich wertvoll waren:

Behandelt man das Dimethylmonoacetat (V) kurze Zeit mit Essigsäure-anhydrid, so erhält man ein Dimethyldiacetat A (XXIII)<sup>4)</sup>, das verschieden von dem durch Methylieren des Diacetats erhaltenen Dimethyldiacetat B (XIX)<sup>5)</sup> ist. Beide Verbindungen besitzen dieselbe analytische Zusammensetzung, unterscheiden sich aber in ihren Eigenschaften und in ihrem chemischen Verhalten. Das durch Methylieren des Diacetats erhaltene Dimethyldiacetat B (XIX) zeigte bei der Acetyl-Bestimmung einen Wert von etwa 1.5 Acetylgruppen. Mit methanolischer Salzsäure entstand in der Hauptsache 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV), beim Kochen mit 20-proz. Essigsäure wurde die Verbindung nicht verändert. Demgegenüber zeigte das durch Acetylieren des Dimethylmonoacetats erhaltene Dimethyldiacetat A bei der Acetyl-Bestimmung den zu erwartenden Wert von 2 Acetylgruppen; mit methanolischer Salzsäure entstand 1.3-Dimethyl-diaminouracil (XV). Kochen mit 20-proz. Essigsäure führte unter Abspaltung einer Acetylgruppe zum 1.3-Dimethyl-monoacetat (V).

Die engen Beziehungen zwischen beiden Dimethyldiacetaten wurden erstmals deutlich bei der Methylierung mit Dimethylsulfat + Alkali. Aus beiden erhielten wir das oben bereits beschriebene Tetramethyldiacetat (XXI). Nach diesem Ergebnis und ebenso auf Grund der vorstehend geschilderten Versuche konnte der Unterschied der beiden Dimethyldiacetate nur darin zu suchen sein, daß die durch Acetylierung des Dimethylmonoacetats erhaltene Verbindung ein Derivat des Diaminouracils mit der Struktur XXIII darstellt, während das andere Dimethyldiacetat ein Hexahydropurin-Abkömmling mit der Anordnung XIX ist. Diese Annahme konnte endgültig bewiesen werden, als es uns gelang XXIII durch Lösen in Alkali in XIX überzuführen. Durch diesen Versuch hatten wir die Brücke zwischen der Monoacetat-Reihe und der Diacetat-Reihe geschlagen. Gleichzeitig war es für uns ein entscheidender Schritt zum Verständnis zahlreicher Reaktionen.

Aus beiden Dimethyldiacetaten konnten wir durch  $\frac{1}{2}$  stündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid + Pyridin dieselbe Verbindung isolieren, die sich auf Grund der Analysen als eine Dimethyl-tetraacetyl-Verbindung erwies. Erwartungsgemäß zeigte die Acetyl-Bestimmung nur etwa 3.5 Acetylgruppen an. Die neue Verbindung kann nur die Konstitution XXIV besitzen.

Wurde die Einwirkung von Essigsäureanhydrid + Pyridin auf die Dimethyldiacetate mehrere Stunden durchgeführt, so entstand als Endprodukt 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV).

In einigen Fällen konnte daneben noch eine weitere acetylhaltige Zwischenverbindung abgefangen werden, bei der es sich möglicherweise um das 1.3.8-Trimethyl-7-acetyl-xanthin (XXV) handelte. Es gelang uns jedoch nicht, die Bedingungen genau festzulegen, die eine glatte Darstellung dieses Zwischenproduktes erlauben würden.

Durch die vorstehend beschriebenen Verbindungen ist nunmehr die Umsetzung vom Dimethylmonoacetat mit Anhydrid + Pyridin zum 1.3.8-Trimethyl-xanthin in allen Zwischenstufen klargelegt: Sie verläuft folgendermaßen: Dimethylmonoacetat (V) → Dimethyldiacetat A (XXIII) → Di-

<sup>4)</sup> Bezeichnet im folgenden als Dimethyldiacetat A.

<sup>5)</sup> Bezeichnet im folgenden als Dimethyldiacetat B.

mehtyldiacetat B (XIX) → Dimethyltetracetat (XXIV) → 7-Acetyl-1.3.8-trimethyl-xanthin (XXV)(?) → 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV).

Wir haben auch untersucht, ob für die eine oder andere Zwischenstufe die Anwesenheit von Essigsäureanhydrid bzw. Pyridin allein ausreicht. Während für die erste Stufe (V → XXIII) lediglich Anhydrid erforderlich ist, läßt sich die zweite Stufe (XXIII → XIX) sowohl mit Anhydrid als auch mit Pyridin durchführen. Mit Anhydrid erfolgt sofortige Weiteracetylierung zu XXIV. Für die dritte Stufe (XIX → XXIV) ist wieder nur die Anwesenheit von Anhydrid erforderlich. Die vierte Stufe (XXIV → XXV) dürfte allein Pyridin erfordern, das Essigsäureanhydrid-abspaltend wirkt. Die letzte Stufe (XXV → XIV) läßt sich vielleicht durch die Gegenwart von Pyridinacetat erklären. Infolge der schweren Zugänglichkeit von XXV steht der Beweis für diese Annahme noch aus.

Nach diesen Ergebnissen darf man annehmen, daß in analoger Weise auch die „Acetylierung“ des Monoacetats zum 8-Methyl-xanthin verläuft. Diese Frage sowie die Entstehung von 8-Methyl-xanthin beim Kochen von Harnsäure mit Essigsäureanhydrid + Pyridin ist in der vorstehenden Mitteilung diskutiert worden.

Auch die Umsetzung des 3-Methyl-monoacetats (IV) mit Anhydrid + Pyridin zum 3,8-Dimethyl-xanthin (XI) dürfte einen analogen Verlauf nehmen. Interessant mußte die gleiche Umsetzung des Trimethylmonoacetats (VI) und des Tetramethylmonoacetats (VII) sein. Bei der Tetramethyl-Verbindung trat keinerlei Umsetzung ein. Im Falle der Trimethyl-Verbindung konnte man 1.3.8-Tetramethyl-xanthin (XVII) erwarten. Diese Verbindung entstand jedoch selbst nach 6stdg. Reaktionsdauer nicht, vielmehr isolierten wir eine Trimethyl-triacetyl-Verbindung, für die wir die Konstitution XVIII oder XXVI annehmen. Im Falle der Konstitution XXVI stützen wir uns auf das analoge Verhalten des Monoacetats, das auch zunächst in das Triacetat übergeht (s. vorstehende Mitteilung). Auf Grund unserer Erfahrungen ist es verständlich, daß wir bei der Acetyl-Bestimmung nur 2 Acetylgruppen nachweisen konnten. Die  $\text{CH}_3$ -Gruppe an N<sup>9</sup> verhindert, gleich, welche Konstitution die Verbindung besitzt, die Erfassung der 3. Acetylgruppe.

### Umsetzungen mit Säureamiden

Durch Erhitzen von 4,5-Diamino-uracil mit Formamid konnten wir schon vor längerer Zeit Xanthin, mit Acetamid 8-Methyl-xanthin, mit Propionamid 8-Äthyl-xanthin erhalten<sup>6)</sup>. Als wir nun das Monoacetat mit Formamid erhitzten (10–20 Min.), erhielten wir in glatter Reaktion ebenfalls Xanthin. Die Ausbeuten lagen bei 90–100%; die Acetylgruppe wurde als Acetamid abgespalten. Es ist als sicher anzunehmen, daß als Zwischenprodukt 4-Amino-5-formylamino-uracil auftritt. Jedenfalls ging synthetisch hergestelltes 4-Amino-5-formylamino-uracil durch kurzes Erhitzen mit Formamid in Xanthin über.

Aber nicht nur Monoacetat, sondern auch Di- und Triacetat ließen sich durch kurzes Kochen mit Formamid in Xanthin überführen. Auch hier werden die einzelnen Acetylgruppen als Acetamid abgespalten.

Es ist immerhin bemerkenswert, daß auch die für die Ringbildung beanspruchte Acetylgruppe als Acetamid abgespalten wird. Man hätte bei dieser Acetylgruppe unter dem Einfluß der hohen Temperatur einen Wasseraustritt unter Bildung von 8-Methyl-xanthin erwarten können. Wir werden später darüber berichten, daß bei analog gebauten Verbindungen diese letztere Reaktion als einzige eintritt.

<sup>6)</sup> H. Bredereck, H. v. Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. 83, 201 [1950].

Im Anschluß an die vorstehend beschriebenen Versuche führten wir Umsetzungen von Acyldiamino-uracilen (der Acylrest sitzt an der NH<sub>2</sub>-Gruppe am C<sup>5</sup>) mit verschiedenen Säureamiden (Formamid, Acetamid, Propionamid) durch. Unabhängig vom jeweiligen Acylrest bestimmt das im Überschuß verwendete Säureamid die Natur des sich bildenden Xanthin-Derivates; es entsteht also mit Formamid Xanthin, mit Acetamid 8-Methyl- und mit Propionamid 8-Äthyl-xanthin.

Durch die Reaktionsfolge Harnsäure → Triacetat (I) → Xanthin (VIII) → Coffein ist nunmehr eine weitere Xanthin- bzw. Coffein-Synthese gefunden, die, da sie eine Stufe mehr enthält, zunächst der direkten Darstellung von Xanthin aus Harnsäure<sup>6)</sup> unterlegen zu sein scheint. Dennoch zeigt die neue Synthese gewisse Vorteile gegenüber unserer früheren direkten Synthese.

An Formamid, das bei der direkten Synthese je nach Größe des Ansatzes das 10- bis 15fache der eingesetzten Harnsäure-Menge beträgt, benötigt man jetzt nur das 3-5fache des eingesetzten Acetats. Entscheidend ist, daß beim Einsatz größerer Mengen die Erhitzungsdauer von einigen Stunden bei der direkten Umsetzung jetzt auf 20-30 Min. reduziert werden konnte. Dadurch ist das anfallende Rohxanthin von hellgrauer Farbe gegenüber einer dunkelbraunen bei der direkten Darstellung und braucht nicht mehr gereinigt zu werden<sup>7)</sup>. Wir haben eine Reihe von Vergleichsversuchen durchgeführt und erhielten die folgenden Xanthin- bzw. Coffein-Ausbeuten:

**Direkte Methode:**

50 g Harnsäure:	40 g Xanthin	34 g Coffein
100 g Harnsäure:	84 g Xanthin	72 g Coffein

**Acetat-Methode:**

50 g Harnsäure:	35 g Xanthin	40 g Coffein
100 g Harnsäure:	69 g Xanthin	85 g Coffein

Nach der Umsetzung der Acetate lag es nunmehr nahe, auch die bequem zugänglichen methylierten Acetate mit Säureamiden umzusetzen. Man durfte auf diese Weise methylierte Xanthine erwarten. Die Umsetzung von 3-Methyl-monoacetat (IV) mit Formamid führte zum 3-Methyl-xanthin (IX) (Ausb. 70%). Da wir gleichzeitig 3-Methyl-xanthin (IX) mit 70% Ausbeute zum Theobromin (X) methylierten konnten, liegt somit in der Reaktionsfolge Harnsäure → Triacetat (I) → 3-Methyl-monoacetat (IV) → 3-Methyl-xanthin (IX) → Theobromin (X) eine einfache und glatt verlaufende Theobromin-Synthese vor.

Die Umsetzung von Dimethylmonoacetat (V) mit Formamid führte glatt zum Theophyllin. Damit wurde in der Reaktionsfolge Harnsäure → Triacetat (I) → 1.3-Dimethyl-monoacetat (V) → Theophyllin (XIII) die einfachste Theophyllin-Synthese gefunden. Die Umsetzung des Trimethylmonoacetats (VI) mit Formamid ergab erwartungsgemäß 1.3.9-Trimethyl-xanthin (XVI). Gleichzeitig entstand eine Substanz (Schmp. 254<sup>0</sup>), die auf Grund der Analysenwerte ein Tetramethylxanthin darstellt. Da das bekannte 1.3.7.8-Tetramethyl-xanthin den Schmp. 207<sup>0</sup> zeigt, kann es sich nur um 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVII) handeln. Im letzteren Fall hatte Formamid lediglich wasserabspaltend gewirkt.

<sup>7)</sup> Auf Grund von Untersuchungen in letzter Zeit können wir nunmehr auch in größeren Ansätzen Xanthin aus Harnsäure einwandfrei darstellen. Wir berichten später darüber.

Zum gleichen Produkt führte auch die Umsetzung mit Acetamid. Ebenfalls zum Theophyllin führte die Umsetzung der beiden Dimethyldiacetate A und B mit Formamid. Hingegen trat im Falle des Tetramethyldiacetats keine Umsetzung ein.

Beim Erhitzen der Monoacetate mit Säureamiden kommt der Imidazolring in jedem Fall unter Wasseraustritt zustande. Ersetzt man in der  $\text{NH}\cdot\text{COCH}_3$ -Gruppe den Wasserstoff durch  $\text{CH}_3$  wie im Tetramethylmonoacetat (VII), so tritt mit Säureamiden keine Umsetzung ein. Immerhin ist es bemerkenswert, daß hier der Acetylrest nicht gegen die Formylgruppe ausgetauscht wird.

### Umsetzungen mit Säuren und Laugen

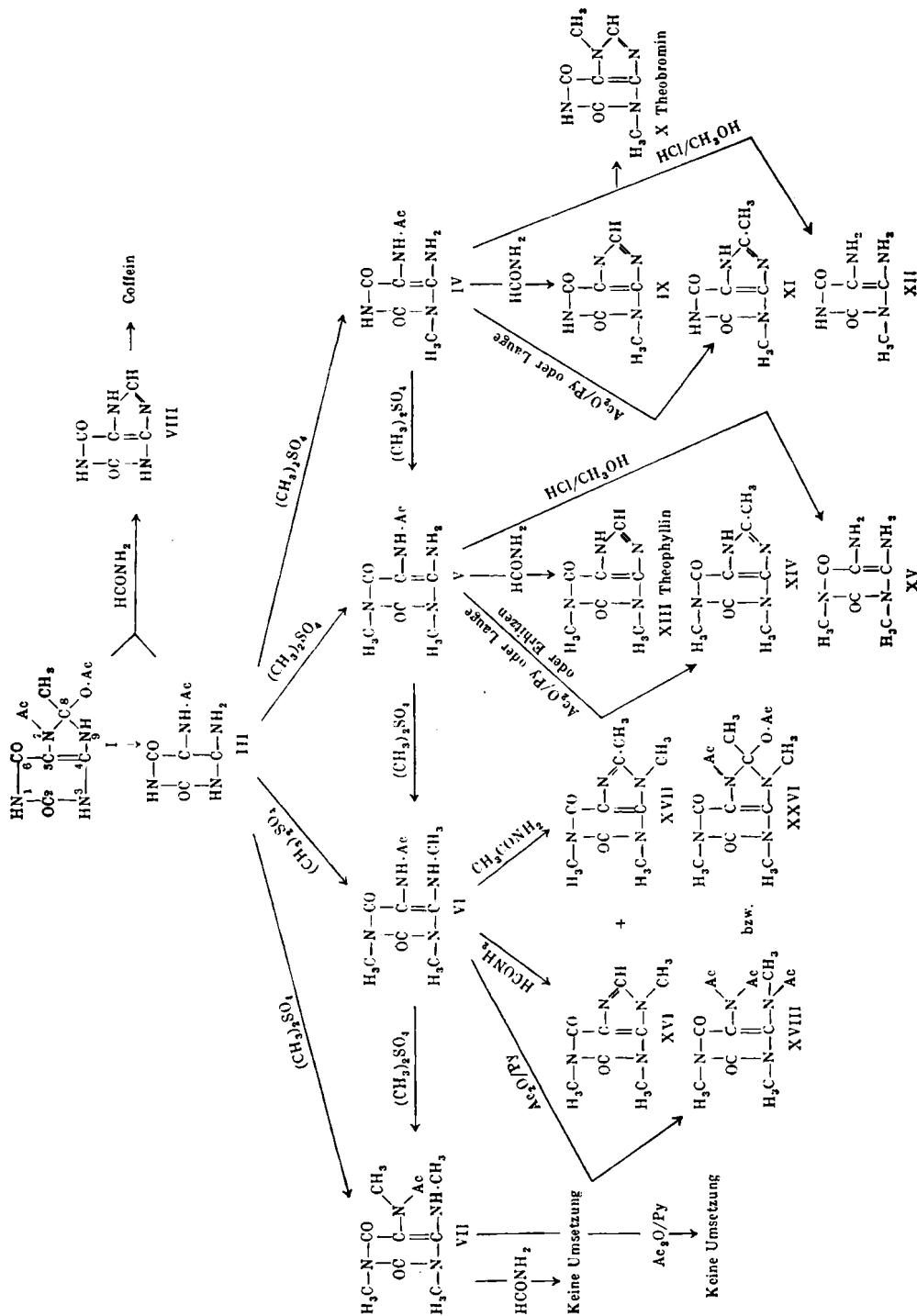
a) mit Säuren: Die Einwirkung von Säure, vornehmlich methanolischer Salzsäure, auf die Acetate ist in der vorstehenden Mitteilung behandelt. Die gleichen Ergebnisse zeigten sich bei den methylierten Acetaten. Während die Einwirkung von wäßrigen Säuren, z.B. Schwefelsäure, zu weitergehenden Umsetzungen führte (wir berichten darüber später in anderem Zusammenhang), ergab die Einwirkung von methanolischer Salzsäure eindeutige Ergebnisse: aus 3-Methyl-monoacetat (IV) entstand 3-Methyl-diamino-uracil (XII), aus 1.3-Dimethyl-monoacetat (V) 1.3-Dimethyl-diamino-uracil (XV), das sich unter den gleichen Bedingungen auch aus dem offenen 1.3-Dimethyl-diacetat A (XXIII) bildet. Hingegen wurde aus dem 1.3-Dimethyl-diacetat B (XIX) ein Gemisch von 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV) und 1.3-Dimethyl-diaminouracil (XV) erhalten. In Analogie zu den nicht substituierten Acetaten (siehe vorstehende Mitteilung) führt somit bei den Methyl-Verbindungen die Säureeinwirkung auf die offenen Acetate lediglich zu einer Verseifung der Acetylgruppen, auf die ringförmigen außerdem unter Wasser-Abspaltung zu den entsprechenden 8-Methyl-xanthinen.

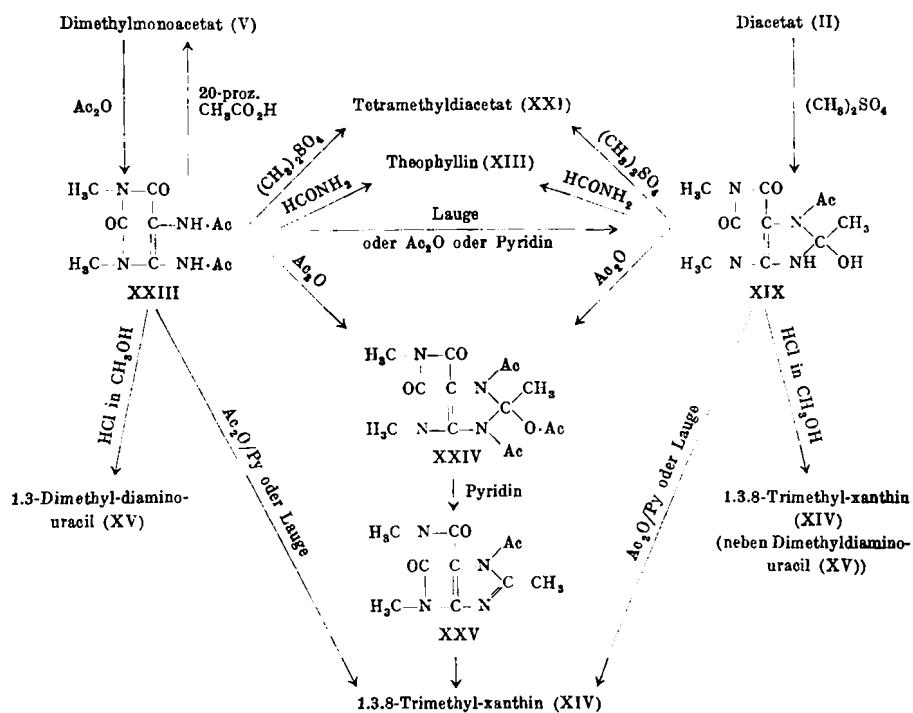
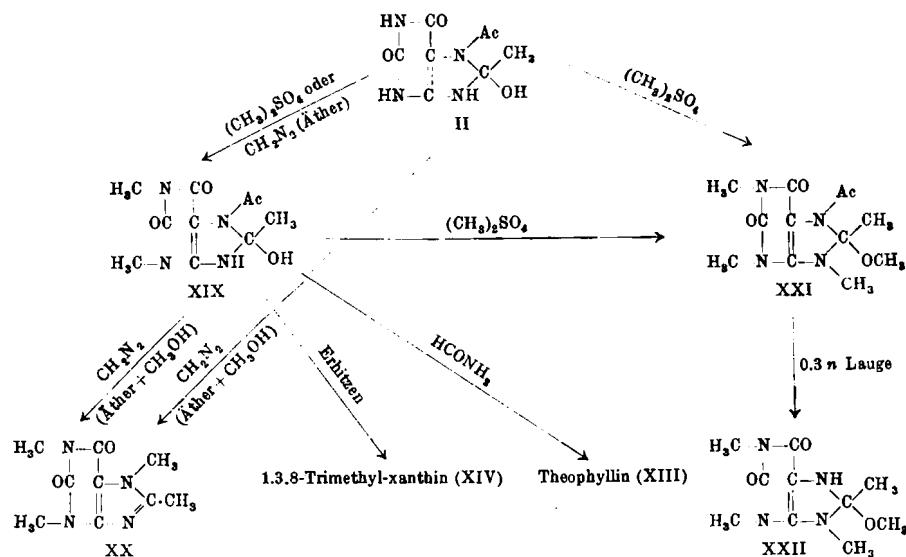
Bei der Einwirkung der alkoholischen Salzsäure fallen zunächst die Hydrochloride der Diaminouracile aus. Durch Lösen in Wasser und Zugabe von Ammoniak lassen sich daraus leicht die freien Basen gewinnen. Somit sind diese Verbindungen, die bisher nur durch die Traube-Synthese zugänglich waren, jetzt auf diesem Wege bequem zugänglich geworden.

b) mit Lauge: Während bei den nicht methylierten Acetaten die Einwirkung von Lauge je nach der Konzentration zu einer mehr oder minder weitgehenden Acetyl-Abspaltung führt (s. vorstehende Mitteilung), bilden sich bei den methylierten Monoacetaten in allen untersuchten Fällen stets methylierte 8-Methyl-xanthine. Aus 3-Methyl-monoacetat (IV) entstand 3.8-Dimethyl-xanthin (XI), aus 1.3-Dimethyl-monoacetat (V) 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV).

Die beiden Dimethyldiacetate A (XXIII) und B (XIX) ergeben mit Alkali unter Abspaltung von Essigsäure 1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV). Im Falle des Dimethyldiacetats A (XXIII) erfolgt vorher unter Ringschluß eine Umlagerung in B (XIX). Tetramethyldiacetat (XXI), bei dem eine Essigsäure-Abspaltung nicht mehr möglich ist, spaltet mit 0.3*n* Lauge die Acetylgruppe am N<sup>7</sup> ab und geht in das 4fach methylierte ringförmige Monoacetat (XXII) über.

Wegen des großen experimentellen Materials der vorliegenden Arbeit haben wir zur besseren Übersicht die einzelnen Verbindungen und ihre Umsetzungen in mehreren Formelschemata nochmals zusammengefaßt.





In der vorliegenden III. Mitteilung, ebenso aber auch in der I. und der vorstehenden II. Mitteilung über Synthesen in der Purinreihe sind eine große Zahl neuer und außerordentlich glatt verlaufender Synthesen der verschiedensten Alkylxanthine aufgeführt. Im Interesse einer übersichtlichen Darstellung geben wir in der nachstehenden Tafel die verschiedenen von uns entwickelten Methoden der Herstellung an, wobei wir durch Zufügen der Nr. auf die betreffende Mitteilung hinweisen. Die beste und einfachste Darstellungsvorschrift ist jeweils gesperrt gedruckt.

Tafel. Darstellung von Alkyl-xanthinen

Hergestellte Verbindung	aus	mit	Mitteil.
Xanthin (VIII) .....	Hefenucleinsäure Harnsäure Mono-, Di-, Triacetat Formyl-diamino-uracil Propionyl-diamino-uracil Diaminouracil	Säure/HNO <sub>2</sub> Formamid " " " " "	I. I. III. III. III. I.
3-Methyl-xanthin (IX) .	3-Methyl-monoacetat	"	III.
8-Methyl-xanthin .....	Harnsäure Mono-, Di-, Triacetat Harnsäure Diaminouracil Mono-, Di-, Triacetat Formyl-diamino-uracil Propionyl-diamino-uracil Di-, Triacetat	Ac <sub>2</sub> O + Pyridin " " Acetamid " " " " H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> oder HCl/CH <sub>3</sub> OH	II. II. I. III. III. III. III. II.
8-Äthyl-xanthin .....	Diaminouracil Monoacetat Formyl-diamino-uracil Propionyl-diamino-uracil	Propionamid " " "	III. III. III. III.
1,3-Dimethyl-xanthin (Theophyllin) (XIII) ..	1,3-Dimethyl-monoacetat " " -diacetat A " " -diacetat B " " -triacetat " " -tetraacetat	Formamid " " " "	III. III. III. III. III.
3,8-Dimethyl-xanthin (XI)	3-Methyl-monoacetat 3-Methyl-monoacetat	NaOH Ac <sub>2</sub> O + Pyridin	III. III.
3,7-Dimethyl-xanthin (Theobromin) (X) ....	Xanthin 3-Methyl-xanthin	Dimethylsulfat "	I. I. u. III.
1,3,7-Trimethyl-xanthin (Coffein) .....	Xanthin	"	I.
1,3,8-Trimethyl-xanthin (XIV) .....	1,3-Dimethyl-monoacetat " " -diacetat A u. B	Erhitzen "	III. III.

## Fortsetzung der Tafel

Hergestellte Verbindung	aus	mit	Mitteil.
	1.3-Dimethyl-monoacetat	Ac <sub>2</sub> O + Pyridin	III.
	" " -diacetat A u. B	"	III.
	" " -tetraacetat	"	III.
	" " -monoacetat	NaOH	III.
	" " -diacetat A u. B	"	III.
	" " -triacetat	"	III.
	" " -tetraacetat	"	III.
	" " -triacetat	Formamid	III.
	" " -tetraacetat	"	III.
	" " -diacetat B	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> oder HCl/CH <sub>3</sub> OH	III.
1.3.9-Trimethyl-xanthin (Isocoffein, XVI) ....	Trimethyl-monoacetat	Formamid	III.
1.3.7.8-Tetramethyl- xanthin (XX) .....	8-Methyl-xanthin 3.8-Dimethyl-xanthin 1.3.8-Trimethyl-xanthin 1.3-Dimethyl-diacetat B Diacetat	Dimethylsulfat " " " " Diazomethan + CH <sub>3</sub> OH "	I. III. III. II. u. III. III.
1.3.8.9-Tetramethyl- xanthin (XVII) .....	Trimethyl-monoacetat Trimethyl-monoacetat	Formamid Acetamid	III. III.
1.3.7-Trimethyl-8-äthyl- xanthin (Äthylicoffein).	8-Äthylxanthin	Dimethylsulfat	III.
4.5-Diamino-uracil ....	Mono-, Di-, Triacetat Monoacetat Di-, Triacetat	6n NaOH HCl/CH <sub>3</sub> OH HCl/CH <sub>3</sub> OH	II. II. II.
4.5-Diamino-3-methyl- uracil (XII) .....	3-Methyl-monoacetat	HCl/CH <sub>3</sub> OH	III.
4.5-Diamino-1.3-dime- thyl-uracil (XV) ....	1.3-Dimethyl-monoacetat " " -diacetat A " " -diacetat B	" " "	III. III. III.

Für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der Versuche danken wir der techn. Assistentin, Fr. T. Heinkel. Für die Unterstützung der Arbeit danken wir der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie den Farbwerken Hoechst.

## Beschreibung der Versuche

## Methylierungen

3-Methyl-monoacetat (4-Amino-5-acetamino-3-methyl-uracil, IV): 20 g Triacetat (Darstell. s. vorstehende Mitteil.) werden in 120 ccm 2n NaOH gelöst. Nach Entfärbung mit Tierkohle in der Kälte wird die hellgelbe Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen tropft man bei 40° Wasserbadtemperatur und intensivem Röhren ein Gemisch von 16 ccm Dimethylsulfat und 14 ccm Aceton innerhalb von etwa 30 Min. zu. Während der Methylierung scheidet sich bereits 3-Methyl-monoacetat in weißen, seidigen Nadeln ab. Nach Röhren von insgesamt 1 Stde. bei 40° und anschließend 30 Min. bei Eiskühlung zeigt das Reaktionsgemisch p<sub>H</sub> etwa 7.5. Nach 1stdg.

Stehenlassen bei 0°, Absaugen, Waschen mit Aceton und Trocknen erhält man 15 g (etwa 90% d.Th.) reinweißes Monoacetyl-diamino-methyl-uracil IV, das aus der 20fachen Menge siedendem Wasser umkristallisiert werden kann; Schmp. 303°. Die Verbindung kristallisiert mit 2 H<sub>2</sub>O. Will man das durch Verseifung aus Triacetat entstandene Monoacetat vorher isolieren, so säuert man die hellgelbe Lösung vor der Methylierung mit 2n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an, saugt das schneeweisse Monoacetat ab und methyliert es entsprechend durch Lösen in Natronlauge und Zutropfen von Dimethylsulfat + Aceton.

1.3-Dimethyl-monoacetat(4-Amino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil, V).  
 a) aus Triacetat: 10 g Triacetat werden in 60 ccm 2n NaOH gelöst; nach Entfärbung mit Tierkohle wird die hellgelbe Lösung 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen tropft man bei 40° Wasserbadtemperatur und intensivem Röhren ein Gemisch von 19 ccm Dimethylsulfat und 12 ccm Aceton innerhalb 60—75 Min. zu. Der als bald absinkende p<sub>H</sub>-Wert wird durch Zutropfen von 2n NaOH auf 9 gehalten (getüpfelt bei allen Methylierungen mit Mercks Universal-Indikatorpapier); hierfür sind etwa 50 ccm erforderlich. Ein u.U. auftretender Niederschlag von 3-Methyl-monoacetat bleibt unbeachtet, da er sich bei der Weitermethylierung wieder auflöst. Nach etwa 2 Stdn. Methylierungsdauer ist die Reaktion beendet, was daran zu erkennen ist, daß der p<sub>H</sub>-Wert ohne Laugezugabe nur noch langsam absinkt, bis er bei 7.5—8 konstant bleibt. Die klare Lösung wird i.Vak. etwa auf die Hälfte eingeengt und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Ein Teil des gebildeten 1.3-Dimethyl-monoacetats hat sich abgeschieden; nach Absaugen wird das Filtrat mit Chloroform kontinuierlich extrahiert (etwa 30 Stdn.). Wenn das Stehenlassen der eingeengten Lösung unterlassen wird, kann durch 60—70 stdg. Extraktion ebenfalls quantitativ das entstandene 1.3-Dimethyl-monoacetat extrahiert werden.

Zur Isolierung des 1.3-Dimethyl-monoacetats hat sich folgende Arbeitsvorschrift bewährt: Nach 8 stdg. Extraktion wird unterbrochen, der Extraktionskolben (Inhalt etwa 50 ccm Chloroform) mehrere Stunden stehengelassen und das nunmehr ausgeschiedene 1.3-Dimethyl-monoacetat abgesaugt. Das Filtrat enthält wenig höher methylierte Verbindungen, die verworfen werden. Nun wird mit frischem Chloroform weiterextrahiert, wobei sich weiterhin im Extraktionskolben das Dimethyl-monoacetat abscheidet. Gesamtausb. 6—7 g (80—90% d.Th.); Schmp. 281°.

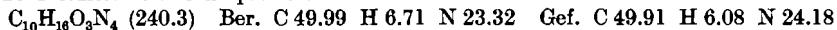
C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (212.2) Ber. C 45.28 H 5.70 N 26.40 Gef. C 44.92 H 5.44 N 26.92

b) aus 3-Methyl-monoacetat: Zu einer Lösung von 10 g 3-Methyl-monoacetat in 24 ccm Kalilauge wird bei 40° Wasserbadtemperatur und intensivem Röhren ein Gemisch von 8 ccm Dimethylsulfat und 8 ccm Äthanol zugetropft. Der p<sub>H</sub>-Wert sinkt innerhalb weniger Minuten auf 9 ab. Durch Zutropfen von 2n KOH hält man ihn bei diesem Wert. Wenn das p<sub>H</sub> sich ohne Zugabe weiterer Lauge nicht mehr wesentlich ändert, ist die Methylierung beendet (Dauer etwa 30 Min.); es beginnt dann bereits die teilweise Abscheidung von 1.3-Dimethyl-monoacetat. Das Filtrat dieses Niederschlags wird kontinuierlich mit Chloroform extrahiert, wozu etwa 30 Stdn. erforderlich sind. Es scheiden sich im Chloroform weiße Nadeln ab; nach teilweisem Einengen des Chloroforms wird das 1.3-Dimethyl-monoacetat kristallin isoliert. Gesamtausb. 7.5—8.5 g (80 bis 90% d.Th.).

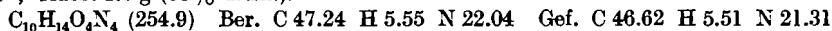
Trimethyl-monoacetat (4-Methylamino-5-acetamino-1.3-dimethyl-uracil, VI): 10 g 3-Methyl-monoacetat in 30 ccm 2n NaOH werden bei 40° Wasserbadtemperatur und starkem Röhren durch Zutropfen von 51 ccm Dimethylsulfat bei p<sub>H</sub> 9—10 methyliert. Der p<sub>H</sub>-Wert wird durch Zutropfen von 4n NaOH (etwa 120 ccm) konstant gehalten. Nach etwa 2½ Stdn. ist die Methylierung beendet (konstantes p<sub>H</sub> ohne Laugezugabe). Nach Einengen auf das halbe Volumen wird mit Chloroform etwa 30 Stdn. kontinuierlich extrahiert, wobei nach jeweils 8 Stdn. die Chloroform-Lösung filtriert wird. Die Fraktionen mit einem Schmp. < 250° werden vereinigt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt. Weiße, dünne Nadeln vom Schmp. 247°; Ausb. 2 g (20% d.Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> (226.2) Ber. C 47.78 H 6.24 N 24.77 Gef. C 47.42 H 6.85 N 24.74

Tetramethyl-monoacetat (4.5-Dimethylamino-1.3-dimethyl-5-acetyl-uracil, VII): Aus den Chloroform-Rückständen der Methylierungen zum Dimethyl- und Trimethyl-monoacetat wird nach Abdampfen des Chloroforms ein klebriger Rückstand erhalten, der nach Verreiben mit wenig Aceton weitgehend kristallin erstarrt. Durch Umkristallisieren aus Alkohol, was u.U. mehrfach wiederholt werden muß, erhält man große Prismen vom Schmp. 225°.

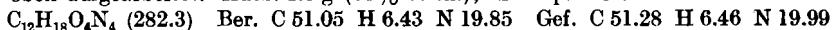


1.3-Dimethyl-diacetat B (8-Oxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin, XIX): 5 g Triacetat werden mit 20 ccm 2n NaOH versetzt; hierbei tritt sofort Erwärmung ein, und für einige Sekunden entsteht eine dunkelbraune, klare Lösung, die beim Umschütteln spontan zu einem steifen, weißen Brei erstarrt (Natriumsalz des Diacetates). Hierzu gibt man 60 ccm Wasser, wobei nur teilweise Lösung eintritt, und fügt zu der Suspension auf einmal ein Gemisch von 12 ccm Dimethylsulfat und 15 ccm Aceton hinzu; nach wenigen Minuten ist  $p_{\text{H}}$  7 erreicht. Durch Zutropfen von 1n NaOH wird der  $p_{\text{H}}$ -Wert zwischen 7 und 8 gehalten. Nach etwa 10 Min. liegt eine klare Lösung vor, nach 45 Min. ist der  $p_{\text{H}}$ -Wert ohne weitere Laugezugabe konstant. Die Lösung wird auf  $\frac{2}{3}$  des Volumens eingeengt und 6 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms bleibt ein klebriger Rückstand, der durch Verreiben mit wenig Aceton kristallin wird. Es entstehen weiße Nadeln von XIX, die aus wenig Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 209°; Ausb. 1.5 g (33% d.Th.).



Tetramethyl-diacetat (8-Methoxy-2.6-dioxo-1.3.8.9-tetramethyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin, XXI). a) aus Triacetat: 20 g Triacetat werden wie bei der Herstellung des 1.3-Dimethyl-diacetates B mit 80 ccm 2n NaOH verseift; der Kristallbrei wird mit 40 ccm 2n NaOH in Lösung gebracht. Nach Entfärbung mit Tierkohle tropft man bei einer Wasserbadtemperatur von 40° und intensivem Rühren 105 ccm Dimethylsulfat innerhalb 2 Stdn. hinzu. Der  $p_{\text{H}}$ -Wert 8-9 wird durch Zutropfen von 4n NaOH aufrechterhalten. Nach etwa 4 Stdn. (konstantes  $p_{\text{H}}$  ohne Laugezugabe) engt man i.Vak. auf die Hälfte ein und extrahiert 8 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms bleibt ein helles Öl, das durch Verreiben mit Aceton kristallin erstarrt. Nach vorsichtigem Waschen mit Aceton oder Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhält man 15.5 g Rohprodukt (75% d.Th.) vom Schmp. 220°. Nach Umkristallisieren aus Alkohol verbleiben 10 g (50% d.Th.) reines Tetramethyl-diacetat vom Schmp. 225°.

b) aus 1.3-Dimethyl-diacetat B: 2.5 g Dimethyl-diacetat werden in 10 ccm Wasser aufgeschlämmt. Bei 40° Wasserbadtemperatur und intensivem Rühren werden 8 ccm Dimethylsulfat mit 8 ccm Aceton vermischt zugetropft. Der  $p_{\text{H}}$ -Wert von 7 bis 8 muß sorgfältig eingehalten werden, was durch Zutropfen von 2n NaOH erreicht wird. Nach etwa 3 Stdn. bleibt der  $p_{\text{H}}$ -Wert ohne weitere Laugezugabe konstant. Nach Einengen der klaren Lösung auf das halbe Volumen wird mit Chloroform extrahiert und wie oben aufgearbeitet. Ausb. 1.5 g (60% d.Th.); Schmp. 225°.



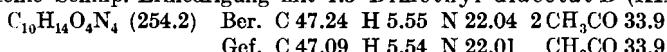
#### Umsetzungen mit Essigsäureanhydrid

3.8-Dimethyl-xanthin (XI): 3 g 3-Methyl-monoacetat werden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid und 5 ccm Pyridin 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen lassen sich 1.5 g 3.8-Dimethyl-xanthin absaugen, weitere 0.5 g werden nach Einengen des Filtrates gewonnen. Weiße Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert werden können.

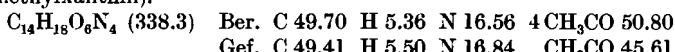


1.3-Dimethyl-diacetat A (4.5-Diacetamino-1.3-dimethyl-uracil, XXIII): 5.2 g Dimethyl-monoacetat werden mit 150 ccm Essigsäureanhydrid zum Sieden erhitzt. Nach 3-5 Min. Sieden tritt klare Lösung ein. Beim Abkühlen scheiden sich

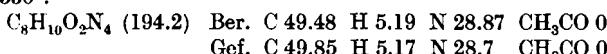
4.8 g weiße Kristalle ab, die einheitliche 6-eckige Platten bilden. Nach Umkristallisieren aus Wasser zeigen sie den Schmp. 235°, werden im Schmelzpunkttröhrchen bei etwa 250° wieder fest und schneeweiss und schmelzen bei 325° erneut (Bildung von 1.3.8-Trimethylxanthin). Keine Schmp.-Erniedrigung mit 1.3-Dimethyl-diacetat B (XIX).



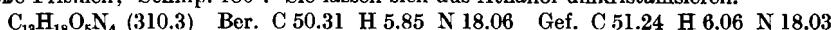
1.3-Dimethyl-tetraacetat (8-Acetoxy-2.6-dioxo-1.3.8-trimethyl-7.9-diacyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin, XXIV): 3 g Dimethyl-diacetat A oder B werden mit 100 ccm Essigsäureanhydrid und 100 ccm Pyridin 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird i. Vak. eingegengt, bis ein Kristallbrei entsteht. Nach Aufschlämmen in Methanol erhält man 2.4 g weiße Kristalle (Stäbchen), die aus Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 215°, dann Erstarren bei 250°; 2. Schmp. 325° (1.3.8-Trimethylxanthin).



1.3.8-Trimethyl-xanthin (XIV): 2 g Dimethyl-monoacetat oder Dimethyl-diacetat A oder B oder Dimethyl-tetraacetat werden mit 20 ccm Pyridin und 10 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und u.U. Einengen kann man 1.3 g 1.3.8-Trimethyl-xanthin absaugen, welches durch Umkristallisieren aus Alkohol oder auch durch Sublimation gereinigt werden kann; Schmp. 325–330°.

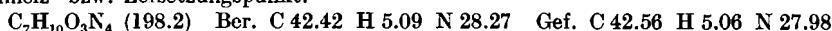


Trimethyl-triacetat (8-Acetoxy-1.3.8.9-tetramethyl-7-acetyl-1.2.3.6.8.9-hexahydro-purin, XXVI): 1 g Trimethyl-monoacetat wird mit 20 ccm Essigsäureanhydrid und 10 ccm Pyridin 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen, Einengen i. Vak. zur Trockne und Aufnehmen in Äthanol erhält man 0.7 g weiße, große Prismen; Schmp. 180°. Sie lassen sich aus Äthanol umkristallisieren.



### Umsetzungen mit Säureamiden

4-Amino-5-propionylamino-uracil: 2 g Diaminouracil-sulfat werden in 20 g siedendes Propionamid eingetragen und 10 Min. im Sieden gehalten. Zu der noch warmen Schmelze fügt man 40 ccm Alkohol hinzu und lässt über Nacht stehen. Nach Absaugen erhält man 1.9 g olivgrünes Propionylaminouracil, welches aus Wasser mit Tierkohle gereinigt werden kann. Die Verbindung besitzt keinen charakteristischen Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt.



Xanthin. a) aus 4-Amino-5-formylamino-uracil und Formamid: 5 g 4-Amino-5-formylamino-uracil<sup>8)</sup> werden mit 50 ccm Formamid gekocht (Steigrohr). Nach anfänglicher klarer Lösung bildet sich nach einigen Minuten ein Niederschlag. Nach 20 Min. Sieden, Abkühlen, Absaugen und Waschen mit Aceton und Wasser erhält man 4.2 g hellgelbes Xanthin (94% d.Th.), identifiziert als Nitrat und Perchlorat.

b) aus 4-Amino-5-acetamino-uracil (Monoacetat) und Formamid: Darstellung durch 20 Min. Sieden von 5 g Monoacetat und 25 ccm Formamid und Aufarbeiten wie bei Formyldiaminouracil; Ausb. 3.5 g helles Xanthin (85% d.Th.). An Stelle von Monoacetat kann ebenso Di- oder Triacetat verwendet werden.

c) aus 4-Amino-5-propionylamino-uracil und Formamid: Aus 1 g 4-Amino-5-propionamino-uracil und 10 ccm Formamid bei 20 Min. Sieden. Aufarbeitung wie bei Formyldiaminouracil; Ausb. 0.6 g Xanthin.

<sup>8)</sup> Hergestellt nach W. Traube, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1371 u. 3035 [1900] bzw. B. Bobranski u. Z. Synowiedski, J. Amer. pharmac. Assoc. sci. Edit. **37**, 62 [1948], C. A. **42**, 4123 [1948].

**8-Methyl-xanthin.** a) aus 4,5-Diaminouracil und Acetamid: In 100 g siedendes Acetamid gibt man 10 g Diaminouracil-sulfat und läßt das Gemisch 8 Stdn. sieden (Steigrohr). Nach Abkühlen auf etwa 60° wird reichlich Methanol zugegeben, um überschüss. Acetamid herauszulösen (bei größeren Ansätzen destilliert man die Hauptmenge des überschüss. Acetamids ab). Nach Absaugen und gründlichem Waschen mit Methanol und Aceton erhält man etwa 5 g 8-Methyl-xanthin als braunes Pulver. (Identifizierung siehe I. Mitteil.\*).

b) aus 4-Amino-5-formylamino-uracil und Acetamid: Ein Gemisch von 7 g 4-Amino-5-formylamino-uracil und 100 g Acetamid läßt man 7 Stdn. sieden; Aufarbeitung wie oben. Ausb. 4 g braunes 8-Methyl-xanthin.

c) aus 4-Amino-5-acetamino-uracil (Monoacetat) und Acetamid: Ein Gemisch von 10 g Monoacetat und 150 g Acetamid läßt man 8 Stdn. sieden. Aufarbeitung wie bei Diaminouracil; Ausb. etwa 5 g 8-Methyl-xanthin.

d) aus 4-Amino-5-propionylamino-uracil und Acetamid: 10 g 4-Amino-5-propionylamino-uracil und 150 g Acetamid läßt man 8 Stdn. sieden. Aufarbeitung wie oben; Ausb. etwa 4 g 8-Methyl-xanthin.

Bei den Darstellung von 8-Methyl-xanthin aus acylierten Diaminouracilen nach b-d erfolgt die Abtrennung etwa anhaftender Acyl-Verbindungen vom Roh-8-Methyl-xanthin durch Auskochen mit 3,5 g Toluolsulfonsäure in 100 ccm Methanol. Der verbleibende Rückstand ist reines 8-Methyl-xanthin.

**8-Äthyl-xanthin.** a) aus 4,5-Diamino-uracil und Propionamid: In 100 g siedendes Propionamid (Steigrohr) gibt man 10 g Diaminouracil-sulfat. Nach 8stdg. Sieden und Abkühlen auf etwa 60° gibt man Methanol zum Lösen des überschüss. Propionamids hinzu. Nach Abkühlen, Absaugen und gründlichem Waschen des Niederschlages mit Methanol und Aceton erhält man 7 g 8-Äthyl-xanthin, die aus der 30-fachen Menge Wasser umkristallisiert werden. Die Identifizierung erfolgt durch Methyllierung zu 8-Äthyl-cofein.

3 g 8-Äthyl-xanthin, in wenig Lauge, werden mit 10 ccm Dimethylsulfat bei 40° und  $p_{\text{H}}$  8-9 methyliert. Mit 4n NaOH wird der  $p_{\text{H}}$ -Wert konstant gehalten. Nach etwa 1½ Stdn. bleibt der  $p_{\text{H}}$ -Wert ohne Laugzugabe konstant. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank erhält man 1 g Äthylcofein, der Rest wird durch kontinuierliche Chloroform-Extraktion gewonnen; Schmp. 184° nach Umkristallisieren aus Äthanol.

b) aus 4-Amino-5-formylamino-uracil und Propionamid: Man kocht ein Gemisch von 7 g 4-Amino-5-formylamino-uracil und 70 g Propionamid 7½ Stdn. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Diaminouracil und Propionamid; Ausb. 4,6 g rohes 8-Äthyl-xanthin.

c) aus 4-Amino-5-acetamino-uracil (Monoacetat) und Propionamid: Man kocht ein Gemisch von 10 g Monoacetat und 100 g Propionamid 8 Stdn. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Diaminouracil und Propionamid; Ausb. 7 g rohes 8-Äthyl-xanthin.

d) aus 4-Amino-5-propionylamino-uracil und Propionamid: Man hält ein Gemisch von 10 g 4-Amino-5-propionylamino-uracil und 100 g Propionamid 8 Stdn. im Sieden und arbeitet wie bei Diaminouracil und Propionamid auf; Ausb. 3,5 g 8-Äthyl-xanthin.

Bei den Darstellungen b-d erfolgt die Trennung von Acyl-Verbindungen wiederum durch Auskochen mit Toluolsulfonsäure in Methanol. Der Rückstand ist reines 8-Äthyl-xanthin.

**3-Methyl-xanthin (IX):** 10 g 3-Methyl-monoacetat werden mit 75 ccm Formamid 1 Stde. unter Rückfluß gekocht (Steigrohr). Nach Abkühlen wird mit Wasser verdünnt und vom ausgefallenen 3-Methyl-xanthin abgesaugt. Das Rohprodukt (6,2 g helles Pulver) kann durch Umlöpfällen aus verd. Ammoniak-Lösung + Essigsäure (Tierkohle) gereinigt werden; es verbleiben 5 g (70% d.Th.) 3-Methyl-xanthin.

**Theobromin (X) (3,7-Dimethyl-xanthin)\*:** 10 g 3-Methyl-xanthin werden in 80 ccm Wasser aufgeschlämmt und 35 ccm 2n NaOH hinzugefügt. Beim Erwärmen im

\* Die Darstellungsvorschrift der I. Mitteil. (Chem. Ber. 83, 210 [1950]) wurde für größere Ansätze modifiziert.

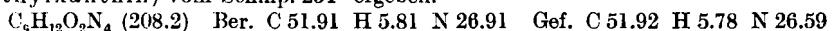
Wasserbad (100°) entsteht eine klare Lösung. Nach Abkühlen auf 40° wird ein Gemisch von 8.7 ccm Dimethylsulfat und 50 ccm Methanol auf einmal zugegeben. Mit 2nNaOH wird ein pH-Wert von 7–7.5 erhalten. Nach etwa 1 Stde. bleibt der pH-Wert ohne weitere Laugezugabe konstant; es beginnt bereits Theobromin auszukristallisieren. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank saugt man ab und erhält 5.5–6.5 g Theobromin vom Schmp. 315–320°. Das Filtrat wird i.Vak. zur Hälfte eingeengt und mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Nach 10stdg. Extraktion trocknet und verdampft man das Chloroform und erhält noch 1–2.5 g Theobromin, das mit wenig Coffein verunreinigt ist. Um dieses zu entfernen, schlammmt man den Chloroform-Rückstand in 100 ccm heißem Aceton auf; hierbei geht Coffein in Lösung, und als Rückstand verbleibt Theobromin vom Schmp. 300°; Gesamtausb. rund 7.5 g (70% d.Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser wird es rein erhalten; Schmp. 330°.

**Theophyllin** (1.3-Dimethyl-xanthin, XIII). a) aus Dimethyl-mono- oder -diacetat: 10 g Dimethyl-monoacetat oder Dimethyl-diacetat A oder B werden mit 40 ccm Formamid versetzt und 45 Min. in einem Kolben mit Steigrohr gekocht. Beim Abkühlen beginnt bereits Theophyllin-Ausscheidung, die nach 2stdg. Stehen im Eisschrank vollständig wird. Nach Absaugen und Waschen mit wenig Aceton erhält man 7–7.5 g reines Theophyllin (80–90% d.Th.) vom Schmp. 269°. Ein weniger reines Produkt läßt sich aus der 4fachen Menge Alkohol umkristallisieren.

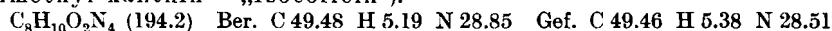
Falls sich nicht die Gesamtmenge Theophyllin aus der Formamid-Lösung abgeschieden hat, kann man diese auch mit der 4–5fachen Menge Wasser verdünnen und mehrere Stunden mit Chloroform extrahieren. Im Chloroform-Rückstand bleibt ein Gemisch von Theophyllin mit Acetamid, welches durch Umkristallisieren aus Alkohol leicht zu trennen ist.

b) direkt aus Triacetat: Zur Herstellung von Theophyllin in einem Reaktionsgefäß direkt aus Triacetat wird zunächst wie bei der Darstellung von Dimethyl-monoacetat (s.o.) verfahren, nach Beendigung der Methylierung wird dagegen ohne Isolierung des Dimethylmonoacetates die gesamte Lösung i.Vak. bis zur Trockne eingedampft, wobei ein weißer, fester Rückstand bleibt. Dieser wird mit 100 ccm Formamid versetzt und 45 Min. mit aufgesetztem Steigrohr zum Sieden erhitzt. Nach anfänglicher völliger Auflösung beginnt nach 10–20 Min. die Ausscheidung eines immer dicker werdenden Niederschlages. Man kühl ab, verdünnt mit 250 ccm Wasser, wobei klare Lösung eintritt, und extrahiert 6 Std. mit Chloroform. Das Roh-Theophyllin scheidet sich im Chloroform im Verlauf der Extraktion ab; nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wird abgesaugt. Das Filtrat wird getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und aus dem Rückstand weiteres Roh-Theophyllin gewonnen. Nach Umkristallisieren der vereinigten Rohprodukte aus Äthanol erhält man etwa 3.4 g (50% d.Th.) an reinem Theophyllin vom Schmp. 269°.

**1.3.9-Trimethyl-xanthin (XVI)** und **1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVII)** aus Trimethyl-monoacetat und Formamid: 3 g Trimethyl-monoacetat werden mit 15 ccm Formamid 30 Min. am Sieden gehalten. Nach Abkühlen scheiden sich 2 g Kristalle ab, die nach 2–3 maligem Umkristallisieren aus Alkohol weiße Nadeln (**Trimethyl-xanthin**) vom Schmp. 254° ergeben.



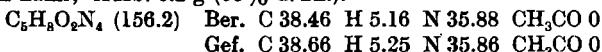
Das Filtrat der Formamid-Lösung wird mit Wasser versetzt und mehrere Stunden mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms kristallisiert der Rückstand nach Verreiben mit Aceton; Schmp. aus Äthanol 282–285° (1.3.9-Tetramethyl-xanthin = „Isocoffein“).



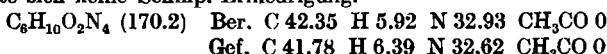
**1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (XVII)** aus Trimethyl-monoacetat und Acetamid: 1 g Trimethyl-monoacetat wird mit 7 g Acetamid 30 Min. gekocht (Steigrohr). Nach Abkühlen erstarrt der Kolbeninhalt. Der Überschuß an Acetamid wird bis auf einen kleinen Rest abdestilliert, der Rückstand mit wenig Alkohol versetzt, worauf sich weiße Kristalle in reichlicher Menge abscheiden. Aus Alkohol weiße, dünne Nadeln vom Schmp. 253–255°, die mit 1.3.8.9-Tetramethyl-xanthin (s.o.) keine Schmp.-Erniedrigung ergeben.

### Umsetzungen mit Säuren

**4.5-Diamino-3-methyl-uracil (XII):** 10 g 3-Methyl-monoacetat werden mit 100 ccm methanol. Salzsäure (10–15% HCl) 3 Stdn. auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Es findet keine vollständige Auflösung statt. Nach Abkühlen saugt man das schwerlösliche Hydrochlorid des 4.5-Diamino-3-methyl-uracils ab, aus dem die freie Base in wäßr. Suspension durch Zugabe von Ammoniak bis zur alkal. Reaktion erhalten werden kann; Ausb. 6.2 g (93% d.Th.).

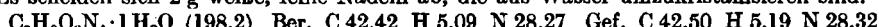


**4.5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil (XV):** 10 g Dimethyl-monoacetat werden mit 100 ccm methanol. Salzsäure (10–15% HCl) 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach anfänglicher klarer Lösung beginnt nach 10 Min. die Abscheidung eines weißen Niederschlags sowie eine allmähliche Rotfärbung der Lösung. Nach Abkühlen saugt man den abgeschiedenen Teil des Hydrochlorids der Base ab, engt das Filtrat zur Gewinnung des restlichen Umsetzungsproduktes weitgehend ein und löst die vereinigten Niederschläge mit wenig Wasser. Bei Zufügen von Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion scheidet sich farbloses bis leicht gelbliches 4.5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil ab, das nach Absaugen mit wenig Alkohol gewaschen wird. Ausb. 4.8 g (60% d.Th.); Schmp. 208–210°. Mit auf anderem Wege hergestelltem Diamino-dimethyl-uracil XV zeigte sich keine Schmp.-Erniedrigung.



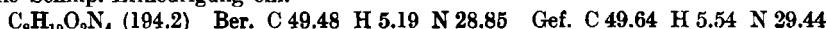
### Umsetzungen mit Laugen

**3.8-Dimethyl-xanthin (XI):** 3 g 3-Methyl-monoacetat werden mit 30 ccm  $n\text{NaOH}$  30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit  $2n\text{H}_2\text{SO}_4$  angesäuert. Es scheiden sich 2 g weiße, feine Nadeln ab, die aus Wasser umzukristallisieren sind.



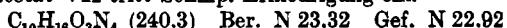
Zum Konstitutionsbeweis wurde die Verbindung zu 1,3,7,8-Tetramethyl-xanthin (XX) methyliert. 2.8 g 3,8-Dimethyl-xanthin werden in 80 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 10 ccm Dimethylsulfat bei  $p_{\text{H}} 8$ –9 methyliert. Durch Zugabe von  $4n\text{NaOH}$  wird der  $p_{\text{H}}$ -Wert konstant gehalten. Nach Methylierung setzen sich 2.3 g weiße Nadeln ab, die nach Umkristallisieren aus Wasser den Schmp. 207–208° zeigen und mit auf anderem Wege hergestelltem 1,3,7,8-Tetramethyl-xanthin keine Schmp.-Erniedrigung ergeben.

**1,3,8-Trimethyl-xanthin (XIV):** 3 g 1,3-Dimethyl-monoacetat werden mit 60 ccm  $0.3n\text{NaOH}$  90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird einige Stunden mit Chloroform extrahiert. Der nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms verbleibende Rückstand wird aus Methanol zu langen, dünnen Nadeln vom Schmp. 330° umkristallisiert. Mit auf anderem Wege hergestelltem 1,3,8-Trimethyl-xanthin tritt keine Schmp.-Erniedrigung ein.



Ebenso erhält man aus 1,3-Dimethyl-diacetat A oder B 1,3,8-Trimethyl-xanthin.

**Tetramethyl-monoacetat (8-Methoxy-2,6-dioxo-1,3,8,9-tetramethyl-1,2,3,6,8,9-hexahydro-purin) (XXII):** 4 g Tetramethyl-diacetat werden mit 50 ccm  $0.3n\text{NaOH}$  30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen extrahiert man einige Stdn. kontinuierlich mit Chloroform. Nach Trocknen und Abdampfen des Chloroforms erhält man 1.2 g weiße Kristalle (Nadeln), die durch Lösen in Methanol und Aussäubern mit Aceton gereinigt werden können; Schmp. 246°. Mit Tetramethyl-diacetat und Tetramethyl-monoacetat VII tritt Schmp.-Erniedrigung ein.



Aus  
geführt.