

60 ccm Wasser und 100 ccm Äthanol hinzugefügt und 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend dampfte man den Alkohol ab, versetzte mit 60 ccm 20-proz. wäßr. Natronlauge, kochte nochmals  $2\frac{1}{2}$  Stdn. und filtrierte nach dem Abkühlen von Spuren amorpher Substanz ab. Unter Röhren und Kühlen wurde die alkalische Lösung durch tropfenweise Zugabe von etwa 45 ccm konz. Salzsäure auf  $p_H \approx 1$  gebracht (Vorsicht, Blausäure-Entwicklung!), noch  $\frac{1}{2}$  Stde. auf  $0^\circ$  gekühlt, dann das ausgefallene Heteroauxin abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser gewaschen. Ausb. 3.39 g (97% d.Th.) vom Schmp.  $155-160^\circ$  (Sintern ab  $145^\circ$ ). Aus Wasser erhält man XXVI in 75-80-proz. Ausbeute mit dem Schmp.  $164-165^\circ$ ; keine Schmp.-Erniedrigung mit authent.<sup>30)</sup> XXVI vom gleichen Schmp. Aus Gramin erhielten wir unter den gleichen Bedingungen nur etwa 30% reines Heteroauxin.

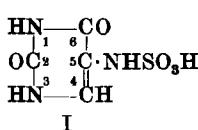
#### 184. Hellmut Bredereck und Albrecht Edenhofer: Synthesen in der Purinreihe, VI. Mitteil.<sup>1)</sup>: Synthesen mit 4- und 5-Amino-uracil

[Aus dem Institut für organische Chemie und organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 6. Mai 1955)

Das erstmals dargestellte 5-Sulfamino-3-methyl-uracil liefert mit Säureamiden die entsprechenden 8-alkylierten 3-Methyl-xanthine, mit Harnstoff 3-Methyl-harnsäure. Hingegen werden aus 5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracil mit Säureamiden die 5-Acylamino-Verbindungen erhalten. Die Abspaltung des Acylrestes führt zu einer neuen Synthese des 5-Amino-1,3-dimethyl-uracils. — Das aus 4-Amino-uracil dargestellte 4-Sulfamino-uracil ergibt mit Formamid 4-Formyl-amino-uracil, das auch aus 4-Amino-uracil mit Formamid erhalten wird. — Zur Vereinfachung der Purinsynthesen nach Traube werden, ausgehend von den 4-Amino-pyrimidinen, in Formamid Nitrosierung, Reduktion und Ringschluß in einem Arbeitsgang vorgenommen. Durch Unterbrechung der Reaktion nach der Reduktion ergibt sich eine einfache Darstellung für 4-Amino-5-formylamino-1,3-dimethyl-uracil und daraus 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil.

F. G. Fischer und Mitarbb.<sup>2)</sup> berichteten vor einiger Zeit über eine neue Xanthinsynthese. Sie erhielten die Verbindung, indem sie das aus 5-Nitro-uracil durch Reduktion mit Dithionit erstmals dargestellte 5-Sulfamino-



uracil mit Formamid umsetzten. Im Rahmen unserer Purinsynthesen prüften wir nunmehr, ob sich diese Reaktion auch auf die Methylverbindungen des 5-Sulfamino-uracils (I) übertragen lässt. Dazu haben wir zunächst die 1,3-Dimethyl- und die 3-Methyl-Verbindung des 5-Sulfamino-uracils hergestellt.

Mit einem Überschuß von Dimethylsulfat in schwach alkalischer Lösung konnten wir aus 5-Sulfamino-uracil glatt das 5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracil erhalten. Unter den gleichen Bedingungen ( $p_H 8$ ) erhielten wir mit 1 Mol. Dimethylsulfat das 5-Sulfamino-3-methyl-uracil. Letztere Verbindung gewannen wir auch durch Methylieren des 5-Nitro-uracils zum 3-Methyl-5-nitro-

<sup>1)</sup> V. Mitteil.: H. Bredereck, I. Hennig u. O. Müller, Chem. Ber. 86, 850 [1953].

<sup>2)</sup> F. G. Fischer, W. P. Neumann u. J. Roch, Chem. Ber. 85, 752 [1952].

uracil und anschließende Reduktion mit Dithionit. Der Versuch, auf dem gleichen Wege auch 5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracil herzustellen, führte nicht zum Ziel. Wohl gelang die Darstellung des 1,3-Dimethyl-5-nitro-uracils sehr glatt. Die Umsetzung mit Dithionit führte aber nicht zum Dimethyl-sulfamino-uracil, sondern, wie wir aus den Löslichkeitseigenschaften des Reduktionsproduktes und der anschließend durchgeföhrten Umsetzung mit Formamid schließen, zum 5-Amino-1,3-dimethyl-uracil.

Aus dem 5-Sulfamino-3-methyl-uracil erhielten wir mit Formamid 3-Methyl-xanthin, mit Acetamid 3,8-Dimethyl-xanthin und mit Harnstoff 3-Methyl-harnsäure. Hingegen führte die Umsetzung des 5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracils mit Formamid lediglich zum 5-Formylamino-1,3-dimethyl-<sup>3)</sup> bzw. mit Acetamid zum 5-Acetamino-1,3-dimethyl-uracil. Während also die 3-Methyl-5-sulfamino-Verbindung bei der Umsetzung mit Säureamiden ebenso wie die nicht methylierte Verbindung zum Xanthin-Derivat führt, hat der Eintritt einer weiteren Methylgruppe (in 1-Stellung) zur Folge, daß lediglich ein Austausch der Sulfo- gegen eine Acylgruppe erfolgt.

Die Identifizierung des 5-Formylamino-1,3-dimethyl-uracils bzw. der entsprechenden Acetamino-Verbindung erfolgte durch Abspaltung der Acylgruppe mittels alkoholischer Salzsäure. Die aus dem 5-Amino-1,3-dimethyl-uracil-hydrochlorid erhaltene freie Base war bereits durch Reduktion von Dimethyl-5-nitro-uracil mittels Aluminiumamalgams in allerdings nur geringer Ausbeute dargestellt worden<sup>4)</sup>.

Da Xanthinsynthesen, ausgehend vom 5-Sulfamino-uracil, präparativ gegenüber den bekannten Synthesen keine Vereinfachung darstellen, prüften wir, wie sich 4-Sulfamino-uracil gegenüber Säureamiden verhält.

Zunächst stellten wir durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure auf 4-Amino-uracil in Kohlenstofftetrachlorid (bei 0°) das bisher unbekannte 4-Sulfamino-uracil bzw. dessen Ammoniumsalz her. Die Umsetzung mit Formamid führte nicht zum Xanthin, sondern unter Austausch der Sulfo- gegen die Formylgruppe zum 4-Formylamino-uracil. Die gleiche Verbindung ließ sich einfacher aus 4-Amino-uracil mit Formamid herstellen. Ihre Methylierung lieferte das 4-Formylamino-1,3-dimethyl-uracil; das wir auch aus 4-Amino-1,3-dimethyl-uracil mit Formamid erhalten konnten. Erwartungsgemäß ließ sich die Verbindung nitrosieren und anschließend zu 4-Formylamino-5-amino-1,3-dimethyl-uracil reduzieren. Durch Erwärmen mit Lauge erhielten wir daraus Theophyllin.

Nachdem es nicht möglich war, ausgehend vom 4-Sulfamino-uracil, mit Formamid in direkter Reaktion zum Xanthin zu gelangen, konnten wir eine wesentliche Vereinfachung der Traubeschen Purinsynthesen auf anderem Wege erreichen.

Wir hatten früher berichtet<sup>5)</sup>, daß man durch Erwärmen von 4,5-Diamino-uracil mit Formamid zum Xanthin gelangt. Nach einem Patent<sup>6)</sup> läßt sich die

<sup>3)</sup> G. Kolb, Dissertat. Technische Hochschule Stuttgart, 1952.

<sup>4)</sup> T. B. Johnson u. I. Matsuo, J. Amer. chem. Soc. **41**, 788 [1919].

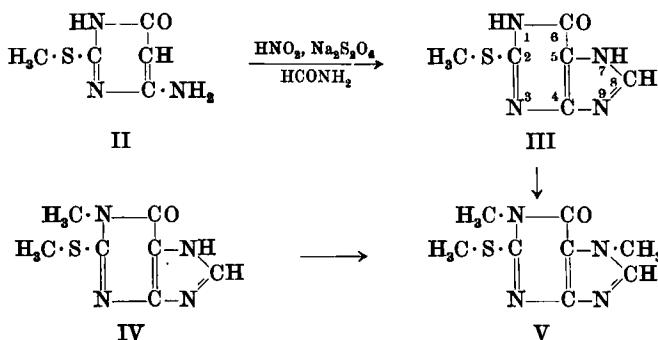
<sup>5)</sup> I. Mitteil.: H. Bredereck, H.-G. von Schuh u. A. Martini, Chem. Ber. **83**, 204 [1950].

<sup>6)</sup> C. H. Boehringer-Sohn, Ingelheim, Dtsch. Bundes-Pat. 834105 (C. 1953, 2005).

Reduktion des 4-Amino-5-nitroso-uracils mittels Dithionits in Formamid vornehmen und ohne Isolierung des Diamins durch anschließende Temperaturerhöhung Xanthin erhalten. Wir haben nunmehr Nitrosierung (mit Nitrit/Ameisensäure), Reduktion (mit Dithionit) und Ringschluß in Formamid durchgeführt und konnten so ohne Isolierung der Zwischenverbindungen, ausgehend vom 4-Amino-uracil, Xanthin in einer Ausbeute von 70–75 % erhalten. Damit ist Xanthin, ausgehend von Harnstoff und Cyanessigester, in zwei Reaktionsstufen zugänglich. Nitrosierung, Reduktion und Ringschluß ließen sich auch im Falle des 4-Amino-1,3-dimethyl-uracils in einem Arbeitsgang durchführen und so Theophyllin in einer Ausbeute von 80–85 % erhalten.

Die Anwendung der vereinfachten Xanthinsynthese auf 2-Thio-4-amino-uracil führte zum 2-Thio-xanthin. Ausgehend vom 2-Methylmercapto-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (II), wurde 2-Methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (III)<sup>7)</sup>, ausgehend von 1-Methyl-2-methylmercapto-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin, 1-Methyl-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (IV) erhalten. Die Methylierung von 2-Thio-xanthin, III und IV mit Dimethylsulfat/Alkali bei  $p_H$  9 führte zum 1,7-Dimethyl-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (V).

Bei den vorstehend beschriebenen Synthesen war zu erwarten, daß nach der Nitrosierung und Reduktion intermediär jeweils das in 5-Stellung formylierte Diaminopyrimidin-Derivat auftritt. Im Falle des 5-Formylamino-4-amino-1,3-dimethyl-uracils konnten wir durch Abkühlen der Lösung nach der Reduktion die Reaktionsfolge auf dieser Stufe unterbrechen und die Formylamino-Verbindung in guter Ausbeute erhalten. Durch Abspaltung der Formylgruppe mittels 20-proz. alkoholischer Salzsäure<sup>8)</sup> ließ sich 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil auf diesem Wege bequem darstellen.



#### Beschreibung der Versuche

5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracil: 10 g 5-Sulfamino-uracil in 30 ccm Wasser werden durch Zugabe von 10-proz. Natronlauge gelöst. Bei 40° läßt man unter Rühren eine Mischung von 24 g Dimethylsulfat und 25 ccm Methanol sowie 10-proz. Natronlauge derart zutropfen, daß der  $p_H$ -Wert während der Methylierung 7–8 nicht übersteigt. Sobald der  $p_H$ -Wert konstant ist (nach etwa 2 Std.), wird mit Eisessig angeseuert,

<sup>7)</sup> G. Elion, G. Hitchings u. H. Vanderwerff, J. biol. Chemistry 192, 505 [1951].

<sup>8)</sup> III. Mitteil.: H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfleiderer u. G. Weber, Chem. Ber. 86, 351 [1953].

wobei sich das Dimethyl-sulfamino-uracil in farblosen, glänzenden Schuppen abscheidet. Nach Aufbewahren im Eisschrank wird abgesaugt und mit wenig Alkohol gewaschen. Ausb. 8.5 g (84% d.Th.). Zur Reinigung wird aus Ammoniak/Essigsäure umgefällt. Schmp. 253° (Zers.). Die Verbindung ist in heißem Wasser gut löslich, weniger gut in Alkohol, schwer löslich in Äther und Chloroform.

$C_6H_5O_5N_3S$  (235.2) Ber. C 30.64 H 3.86 N 17.87 Gef. C 30.83 H 3.92 N 17.12

5-Sulfamino-3-methyl-uracil: 12 g 5-Sulfamino-uracil werden in 60 ccm Wasser durch 10-proz. Natronlauge gelöst. Die Methylierung erfolgt mit 8 g Dimethylsulfat und 10-proz. Lauge (40°,  $p_H$  8), Dauer ca. 90 Minuten. Beim Ansäuern mit Essigsäure entsteht eine starke Fällung, die nach Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt wird. Ausb. 9 g (70% d.Th.). Reinigung durch Umfällen aus Ammoniak/Essigsäure oder Umkristallisieren aus Wasser. Farblose glänzende Blättchen; Schmp. 264° (Zers.). Die Verbindung ist auch aus 3-Methyl-5-nitro-uracil (s. unten) erhältlich, wenn die Reduktion nach F. G. Fischer<sup>2)</sup> durchgeführt wird. Aus 15 g 3-Methyl-5-nitro-uracil: 6 g (30% d.Th.) vom Schmp. 265–266° (Zers.).

$C_6H_5O_4N_3S$  (221.1) Ber. C 27.16 H 3.19 N 19.00 Gef. C 27.57 H 2.87 N 18.84

3-Methyl-5-nitro-uracil: 10 g Kaliumsalz des Nitrouraeils werden in 100 ccm Wasser suspendiert und durch Zusatz von 40 ccm Natronlauge gelöst. Innerhalb von 30 Min. lässt man eine Mischung von 6.5 g Dimethylsulfat und 50 ccm Methanol sowie 10-proz. Natronlauge zutropfen ( $p_H$  8–9, Dauer 30 Min.). Sobald der  $p_H$ -Wert konstant ist (nach etwa 1 Stde.), wird mit Essigsäure angesäuert. Nach einiger Zeit wird abgesaugt. Ausb. 5.5 g. Aus der Mutterlauge lässt sich durch Einengen noch eine weitere Fraktion erhalten. Ausb. 6.5 g (75% d.Th.). Farblose Nadelchen (aus Wasser); Schmp. 254–255°.

$C_6H_5O_4N_3$  (171.1) Ber. C 35.09 H 2.95 N 24.56 Gef. C 34.00 H 3.29 N 24.01

1.3-Dimethyl-5-nitro-uracil: Die Methylierung erfolgt analog der des Sulfamino-uracils aus 12 g 5-Nitro-uracil in 100 ccm Wasser, Zutropfen von 50 g Dimethylsulfat bei 40° unter Röhren und gleichzeitiger Zugabe von 10-proz. Natronlauge ( $p_H$  7–8); Dauer ca. 2 Stunden. Das Nitrouracil geht dabei in Lösung, später scheidet sich das Dimethyl-Produkt fast farblos ab. Bis zur Konstanz des  $p_H$ -Wertes muß nach Zugabe des Dimethylsulfats noch etwa 1 Stde. Natronlauge zugetropft werden. Dann wird mit Eisessig schwach angesäuert und nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 12 g (85% d.Th.) vom Schmp. 155°.

$C_6H_5O_4N_3$  (185.1) Ber. C 38.92 H 3.81 N 22.70 Gef. C 37.88 H 3.72 N 22.16

3-Methyl-xanthin: 2 g 5-Sulfamino-3-methyl-uracil und 10 ccm Formamid werden 40 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach anfänglicher Lösung scheidet sich bei Erreichen der Siedetemperatur bereits das Xanthin-Derivat ab. Man läßt nach dem Abkühlen noch einige Stunden im Eisschrank stehen, saugt ab und fällt das braune Rohprodukt aus 2nNaOH (Zugabe von E-Kohle) und Essigsäure um. Ausb. 1.3 g (85% d.Th.). Identifiziert als Perchlorat<sup>1)</sup>, Schmp. 227° (Zers.). Partielle Methylierung zu Theobromin<sup>2)</sup>, Schmp. und Misch-Schmp. 330°.

3.8-Dimethyl-xanthin: Analog wie vorstehend mit Acetamid. Zum Herauslösen des Acetamids werden nach der Reaktion bei 60–80° 20 ccm heißes Wasser zugesetzt. Aus 2 g 5-Sulfamino-3-methyl-uracil und 10 g Acetamid erhält man 1.3 g reines 3.8-Dimethyl-xanthin (70% d.Th.). Es verfärbt sich ab 320° und zersetzt sich über 350°. Perchlorat<sup>1)</sup> Schmp. 265°.

3-Methyl-harnsäure: 2 g 5-Sulfamino-3-methyl-uracil und 20 g Harnstoff werden im offenen Gefäß 40 Min. auf 210° (Ölbad) erhitzt. Der noch warmen Schmelze werden sodann 20 ccm heißes Wasser zum Herauslösen des Harnstoffs zugesetzt, der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit warmem Wasser gewaschen und aus Natronlauge/Essigsäure unter Zugabe von E-Kohle umgefällt. Ausb. 1.7 g (85% d.Th.). Zur Identifizierung wird die Verbindung zu 1.3.7.9-Tetramethyl-harnsäure methyliert. Schmp. und Misch-Schmp. 226°.

<sup>1)</sup> III. Mitteil.: H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfleiderer u. G. Weber, Chem. Ber. 86, 349 [1953].

5-Formylamino-1,3-dimethyl-uracil: 5 g 5-Sulfamino-1,3-dimethyl-uracil werden mit 25 ccm Formamid und 5 ccm Ameisensäure am Steigrohr 60 Min. zum Sieden erhitzt. Es entsteht eine gelbe Lösung, gleichzeitig tritt intensiver Geruch nach Schwefelwasserstoff auf. Nach Abkühlen werden die abgeschiedenen, farblosen, durchscheinenden Platten abgetrennt. Aus dem Filtrat wird durch Einengen i. Vak. bis zur weiteren Kristallisation die 5-Formylamino-Verbindung erhalten. Ausb. 2.7 g (70% d. Th.). Aus Wasser Schmp. 204°.

$C_7H_9O_3N_3$  (183.2) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 45.78 H 5.00 N 22.25

5-Acetamino-1,3-dimethyl-uracil: Wie vorstehend mit Acetamid. Bei der Aufarbeitung wird der noch warmen Schmelze die zehnfache Menge Wasser (bez. auf Acetamid) zugegeben, zur Entfernung von Verunreinigungen abgesaugt und das Filtrat 4 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformrückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Ausb. 2-2.5 g (50-60% d.Th.) vom Schmp. 219-220°.

$C_8H_{11}O_3N_3$  (197.2) Ber. C 48.72 H 5.62 N 21.31 Gef. C 48.46 H 5.58 N 20.85

5-Amino-1,3-dimethyl-uracil: 2 g 5-Formylamino-1,3-dimethyl-uracil oder 5-Acetamino-1,3-dimethyl-uracil werden mit 20 ccm 15-20-proz. methanol. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Aus der Lösung scheiden sich nach Erkalten farblose Kristalle ab. Nach Absaugen wird das Filtrat bis fast zur Trockne eingeengt, wobei eine weitere Fraktion erhalten wird. Das 5-Amino-1,3-dimethyl-uracil-hydrochlorid ist an der Luft beständig und in Wasser leicht löslich. Ausb. 1.5 g (70% d. Th.) vom Schmp. 289-290° (Zers.). Zur Charakterisierung wurde die Base nach Johnson<sup>4)</sup> dargestellt; Schmp. 234°.

$C_6H_9O_2N_3$  (155.2) Ber. C 46.44 H 5.85 N 27.08 Gef. C 46.18 H 5.80 N 26.72

4-Sulfamino-uracil<sup>10)</sup>: In einem 1000-ccm-Dreihalskolben mit KPG-Rührwerk, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 25.4 g (0.2 Mol) 4-Amino-uracil in 200 ccm Kohlenstofftetrachlorid suspendiert und bei 0° innerhalb 1 Stde. unter Röhren mit 30 g Chlorsulfonsäure versetzt. Anschließend wird noch 2 Stdn. bei Zimmertemperatur und 2 Stdn. auf dem Wasserbad weitergeheizt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt. Ausb. 32-36 g (80-85% d. Th.). Durch Umfällen aus Ammoniak/Essigsäure erhält man das Ammoniumsalz in Form von farblosen, glänzenden Blättchen. Sintern ab 150°, wird bei ca. 240° wieder fest, Zers. oberhalb 300°.

$NH_4 \cdot C_4H_4O_5N_3S \cdot H_2O$  (242.2) Ber. C 19.83 H 4.13 N 23.14 S 13.22  $H_2O$  7.44

Gef. C 19.54 H 3.95 N 23.11 S 13.19  $H_2O$  7.53

Aus dem Ammoniumsalz wird durch kurzes Erwärmen mit 2nNaOH das Natriumsalz erhalten. Zers. oberhalb 320° unter Braufärbung.

$Na \cdot C_4H_4O_5N_3S$  (229.1) Ber. Na 18.34 Gef. Na 18.45

Zur Gewinnung von reinem 4-Sulfamino-uracil werden 2 g Ammoniumsalz mit 20 ccm 5nHCl kurz zum Sieden erhitzt, wobei keine klare Lösung eintritt. Nach 2stdg. Stehenlassen wird abgesaugt. Zers. bei 280° unter Braufärbung, oberhalb 315° Aufschäumen.

$C_4H_5O_5N_3S$  (207.2) Ber. C 23.19 H 2.43 N 20.28 Gef. C 23.26 H 2.63 N 20.33

4-Formylamino-uracil: a) 30 g 4-Amino-uracil werden mit 100 ccm Formamid und 5 ccm Ameisensäure am Steigrohr 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Dabei tritt zunächst Lösung und alsbald Abscheidung eines ockergelben Niederschlages ein. Nach Aufbewahren im Eisschrank wird abgesaugt und mit warmem Wasser gewaschen. Ausb. 28-29 g (75-80% d. Th.). Nach dem Umfällen aus Natronlauge/Essigsäure (E-Kohle) erhält man ein blaßgelb gefärbtes Pulver. Schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol.

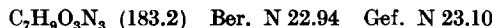
b) 2.5 g des Ammoniumsalzes des 4-Sulfamino-uracils werden mit 12 ccm Formamid 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und aus Natronlauge/Essigsäure umgefällt. Ausb. 0.6 g.

$C_5H_6O_3N_3$  (155.1) Ber. C 38.71 H 3.25 Gef. C 39.57 H 3.87

4-Formylamino-1,3-dimethyl-uracil: 25 g 4-Formylamino-uracil werden in 100 ccm Wasser suspendiert und durch Zugabe von 25-proz. Natronlauge gelöst. An-

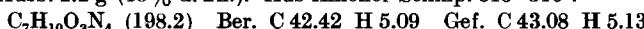
<sup>10)</sup> Mitbearbeitet von Hrn. Dipl.-Chem. G. Kupsch.

schließend wird bei 35° mit 80 g Dimethylsulfat und 25-proz. Natronlauge bei  $p_{\text{H}}$  8–9 methyliert. Dauer ca. 2 Stunden. Während der Methylierung scheidet sich bereits die Dimethyl-Verbindung ab. Danach wird mit Essigsäure angesäuert und nach Stehenlassen im Eisschrank abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 13 g (45% d.Th.). Zur Reinigung wird in der ca. zehnfachen Menge Ameisensäure gelöst und in das vierfache Volumen heißes Wasser eingegossen. Schmp. 328–330°. Schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in konz. Ameisensäure.



**5-Amino-4-formylamino-1,3-dimethyl-uracil:** a) Nitrosierung: 5 g 4-Formylamino-1,3-dimethyl-uracil werden unter Erwärmen in 40 ccm Ameisensäure gelöst und mit einer Lösung von 2 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser innerhalb von 10 Min. unter Rühren versetzt. Augenblicklich erfolgt unter intensiver Rotfärbung die Abscheidung des Nitroso-Derivates. Es wird auf 100° bis zum Aufhören der Blasenentwicklung erhitzt.

b) Reduktion: Das Reaktionsgemisch wird bei 80° innerhalb von 10 Min. portionsweise mit Natriumdithionit (0,5–1 g) versetzt, wobei starkes Schäumen und Erhöhung der Temp. auftritt. Aus der gelben Lösung scheidet sich beim Abkühlen ein krist. Niederschlag ab. Ausb. 2,2 g (40% d.Th.). Aus Alkohol Schmp. 315–316°.



Erhitzen mit 2n NaOH gibt Theophyllin, mit methanol. Salzsäure entsteht 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil-hydrochlorid. Beide Verbindungen zeigen mit auf anderem Weg hergestellten Präparaten keine Depression des Misch-Schmelzpunktes.

**Theophyllin (aus 4-Amino-1,3-dimethyl-uracil):** a) Nitrosierung: 10 g 4-Amino-1,3-dimethyl-uracil und 4,5 g Natriumnitrit werden in 50 ccm Formamid auf 60° erwärmt und innerhalb von 10 Min. tropfenweise unter Rühren mit 10 ccm Ameisensäure versetzt. Dabei scheidet sich die Nitroso-Verbindung ab.

b) Reduktion: In weiteren 10 Min. wird auf 100° erhitzt und in kleinen Anteilen 1,5–2 g Natriumdithionit zugegeben, wobei sich die Temp. auf ca. 130–140° erhöht und eine gelbe Lösung entsteht.

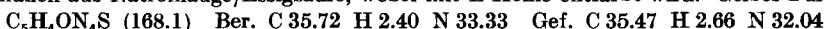
c) Ringschluß: Die entstandene Lösung wird mit aufgesetztem Steigrohr 30 Min. bei 180–200° gehalten. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen, das Filtrat mit Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Ausb. 9–10 g (78–87% d.Th.); umkristallisiert aus Alkohol, Schmp. und Misch-Schmp. 270°.

**Xanthin (aus 4-Amino-uracil):** a) Nitrosierung: 10 g 4-Amino-uracil werden mit 5 g Natriumnitrit in 100 ccm Formamid bei 50° durch Zutropfen einer Mischung von 5 ccm Ameisensäure und 20 ccm Formamid nitrosiert.

b) Reduktion: Langsames Erwärmen auf 110°, portionsweise Zugabe von 2 g Natriumdithionit. Dauer 10 Minuten.

c) Ringschluß: Die Lösung wird 30 Min. bei 180–200° gehalten, wobei sich das Xanthin abscheidet. Ausb. 8–9 g (65–75% d.Th.). Reinigung durch Umfällen aus Natronlauge/Essigsäure. Methylierung mit Dimethylsulfat führt zu Coffein, Schmp. 234°.

**2-Thio-xanthin:** Aus 2-Mercapto-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin analog der Darst. von Xanthin. Die Nitrosierung wird innerhalb von 1 Stde. bei maximal 10° durchgeführt und die Mischung vor der Reduktion einige Stunden in den Eisschrank gestellt. Ausb. aus 10 g: 8–9 g rohes Thioxanthin (70% d.Th.). Reinigung durch Umfällen aus Natronlauge/Essigsäure, wobei mit E-Kohle entfärbt wird. Gelbes Pulver.



Charakterisiert durch Überführung in Hypoxanthin und dessen Methylierung zu Dimethylhypoxanthin vom Schmp. und Misch-Schmp. 254°.

**2-Methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (III)<sup>5</sup>:** Aus 2-Methylmercapto-4-amino-6-oxo-pyrimidin (II) analog der Darst. von Xanthin. Das Purin-Derivat scheidet sich bereits im siedenden Formamid ab. Nach Absaugen wird das gelbe Roh-

produkt aus Natronlauge/Essigsäure umgefällt (unter Zusatz von E-Kohle). Ausb. aus 10 g: 5–6 g (43–50% d.Th.). In reinem Zustand farbloses Pulver. Zers. über 310°. Schwer löslich in Alkohol.

$C_6H_8ON_4S$  (182.1) Ber. C 39.56 H 3.32 N 30.76 Gef. C 39.58 H 3.95 N 30.15

Bei 20stdg. Kochen mit 20-proz. Salzsäure entsteht Xanthin, das sich durch Methylierung zu Coffein identifizieren lässt.

1-Methyl-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (IV): Aus 1-Methyl-2-methylmercapto-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin wie vorstehend. Ausb. aus 8.5 g: ca. 4 g (40% d.Th.) in Form gelblicher Nadeln. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 273–276°.

$C_7H_8ON_4S$  (196.2) Ber. C 42.86 H 4.11 N 28.56 S 16.2

Gef. C 42.15 H 4.18 N 28.47 S 15.8

20stdg. Kochen mit 20-proz. Salzsäure gibt 1-Methyl-xanthin, das sich zu Coffein methylieren lässt.

1.7-Dimethyl-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropurin (V): a) Zu 10 g 2-Mercapto-6-oxo-dihydropurin in 100 ccm 2nNaOH wird bei 40° eine Mischung von 40 g Dimethylsulfat und 50 ccm Aceton innerhalb 1 Stde. zugetropft. Sobald  $p_H$  9 erreicht ist, wird durch Zugabe von 2nNaOH dieser  $p_H$ -Wert gehalten. Die Methyl-Verbindung scheidet sich noch während der Methylierung ab. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und in den Eisschrank gestellt. Beim Absaugen erhält man 4 g, durch Einengen des Filtrats weitere 2 g (48% d.Th.). Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 246–248°.

b) Aus 2-Methylmercapto-6-oxo-dihydropurin mit 3 Moll. Dimethylsulfat wie vorstehend. Ausb. ca. 50% d. Theorie.

c) Aus 1-Methyl-2-methylmercapto-6-oxo-dihydropurin mit 2 Moll. Dimethylsulfat wie vorstehend. Ausb. ca. 60% d. Theorie.

$C_8H_{10}ON_4S$  (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 Gef. C 45.48 H 5.31

20stdg. Kochen mit 20-proz. Salzsäure<sup>11)</sup> führt zu 1.7-Dimethyl-xanthin. Hierzu wird die Lösung i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Farblose Kristalle, Zers. über 300°. Identifiziert durch Methylierung zu Coffein, Schmp. 234–235°.

4-Amino-5-formylamino-1.3-dimethyl-uracil: Nach Nitrosierung und Reduktion (s. u. Darst. von Theophyllin aus 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil) scheiden sich aus der gelben Formamidlösung beim Abkühlen verfilzte Nadeln ab. Im Eisschrank erstarrt das Gemisch zu einer festen Kristallmasse. Nach Absaugen und Auswaschen mit wenig Wasser Ausb. 8–9 g (62–70% d. Th.). Zur Reinigung wird aus wenig Wasser (E-Kohle) umkristallisiert; Schmp. 253°.

4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil: 5 g 4-Amino-5-formylamino-1.3-dimethyl-uracil werden mit 50 ccm 15–20-proz. methanol. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei das 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil-hydrochlorid allmählich auskristallisiert. Die Aufarbeitung des Hydrochlorids ebenso die Gewinnung der freien Base erfolgt wie in Mitteil. III angegeben<sup>8)</sup>. Ausb. 4 g (80% d. Th.) vom Schmp. 207–208° (Zers.).

<sup>11)</sup> C. O. Johns u. E. J. Baumann, J. biol. Chemistry 14, 381 [1913].