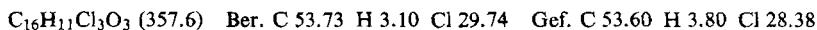
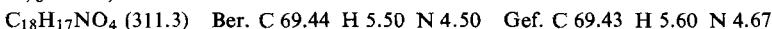


Lösungsmittel wurde i. Vak. abdestilliert und die zurückgebliebene Kristallmasse aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 124–126°. Ausb. 30 g (89 % d. Th.).

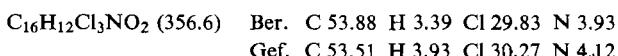


Oxalsäure-äthylester-N-desylamid: 1.8 g *Desylamin-hydrochlorid* wurden in 40 ccm absol. Toluol mit 2 g *Oxalsäure-äthylester-chlorid* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 4 ccm Pyridin zugesetzt und nochmals 30 Min. zum Sieden erhitzt. Harzige Nebenprodukte wurden abgetrennt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit etwas Methanol gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 166–167°. Ausb. 1.5 g (66 % d. Th.).



Auf analoge Weise läßt sich die Verbindung auch aus dem *Desylamin-Zinn(II)-chlorid-Doppelsalz* gewinnen (Ausb. 71 % d. Th.).

N-Desyl-trichloracetamid: 19 g *Desylamin-Zinn(II)-chlorid-Doppelsalz* erhitzte man unter Rühren in 150 ccm absol. Xylol zum Sieden, kühlte auf 100° ab und ließ innerhalb von 5 Min. 10 g *Trichloracetylchlorid* zutropfen. Es wurde 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, danach 20 ccm Pyridin zugegeben und eine weitere Stde. gekocht. Harzige Nebenprodukte wurden abgetrennt und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 132–134°. Ausb. 3.8 g (51 % d. Th.).



HELLMUT BREDERECK, GOTTFRIED KUPSCHE und HELMUT WIELAND

Synthesen in der Purinreihe, VIII¹⁾

„Desoxyharnsäuren“:

Ihre Konstitution als Xanthiniumbetaine und neue Synthesen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart
(Eingegangen am 15. November 1958)

Die von Biltz beschriebene Darstellung mehrerer Desoxyharnsäuren wird, z. T. unter Anwendung neuer Methoden, nachgearbeitet. Die von Biltz beschriebene 1,3,7,9-Tetramethyl-desoxyharnsäure existiert nicht. Auf Grund neuer Synthesen, u.a. durch Quaternierung von Xanthin und 9-Methyl-xanthin, wird die Struktur der Desoxyharnsäuren als Xanthiniumbetaine aufgeklärt. Mit dieser Struktur stimmen die UV-Spektren überein. An Stelle von „Desoxyharnsäuren“ wird die der Konstitution entsprechende Bezeichnung „Xanthiniumbetaine“ vorgeschlagen.

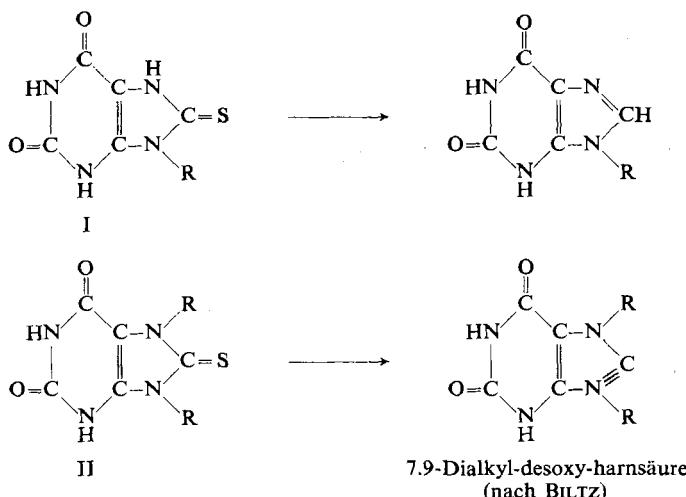
Im Rahmen unserer früheren Purinarbeiten waren wir mit den Desoxyharnsäuren bzw. ihren Abbauprodukten in Berührung gekommen. Die unterschiedliche Auf-

¹⁾ VII. Mitteil.: H. BREEDRECK, H. ULMER und H. WALDMANN, Chem. Ber. 89, 12 [1956].

fassung über die Konstitution bestimmter Abbauprodukte, vor allem aber über die Konstitution der Desoxyharnsäuren selbst, veranlaßte uns vor mehreren Jahren (1954), die Klasse der Desoxyharnsäuren erneut zu bearbeiten. Im vergangenen Jahr wurde erstmals eine in enger Beziehung zu den Desoxyharnsäuren stehende Verbindung, das Herbigolin, von ACKERMANN²⁾ in der Natur angetroffen. Es hat den Anschein, daß verschiedene in der Literatur beschriebene Purin-Verbindungen bekannter und unbekannter Konstitution Salze der Desoxyharnsäuren sind³⁾.

Nachdem wir in der vorliegenden Arbeit die Struktur der Desoxyharnsäuren aufgeklärt haben, scheint uns der Name „Desoxyharnsäuren“ in jeder Weise irreführend. Wir schlagen daher am Ende der Arbeit eine neue Nomenklatur vor.

Nachdem H. BILTZ und Mitarb.⁴⁾ durch Entschwefelung von 9-Alkyl-8-thio-harnsäuren (I) mittels salpetriger Säure Xanthine erhalten hatten, untersuchten sie in einer sehr umfangreichen Arbeit⁵⁾ die Einwirkung des gleichen Reagenzies sowie von Jod in Hydrogencarbonatlösung auf 7.9-Dialkyl-8-thio-harnsäuren (II). Dabei gelangten sie zu Verbindungen, die um ein S-Atom ärmer als die Ausgangsverbindungen waren. Biltz bezeichnete diese neue Substanzklasse als „Desoxyharnsäuren“ und schlug eine Formel vor, in der das C-Atom 8 mit dem N-Atom 9 durch eine Dreifachbindung verbunden war. Damit nahm er den Stickstoff in 9-Stellung als fünfwertig an.



Von BILTZ und Mitarbb.⁵⁾ wurden die folgenden Desoxyharnsäuren hergestellt: 7.9-Dimethyl-, 7-Methyl-9-äthyl-, 7-Äthyl-9-methyl-, 7.9-Diäthyl-, 7-Methyl-9-allyl-, 1.7.9-Trimethyl- und 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure.

Biltz begründete die von ihm ausführlich diskutierte Konstitution u. a. durch folgende Versuchsergebnisse:

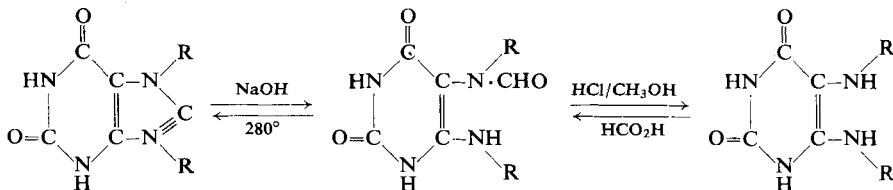
²⁾ D. ACKERMANN und P. H. LIST, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **309**, 286 [1958].

³⁾ Wir werden in einer späteren Arbeit auf diese Verbindungen eingehen.

⁴⁾ H. BILTZ und K. STRUFE, Liebigs Ann. Chem. **423**, 200 [1921].

⁵⁾ H. BILTZ, H. BÜLOW und D. HEIDRICH, Liebigs Ann. Chem. **426**, 237–305 [1922].

1. Bei der alkalischen Aufspaltung der Desoxyharnsäuren entsteht zunächst das Formyl-derivat eines Bis-alkylamino-uracils. Durch Erwärmen mit methanolischer Salzsäure läßt sich die Formylgruppe abspalten, wobei das Hydrochlorid des 4,5-Bis-alkylamino-uracils entsteht. Das freie Bis-alkylamino-uracil läßt sich mit Ameisensäure wieder zur ursprünglichen Formylverbindung formylieren, die dann bei hoher Temperatur (280°) wieder die Desoxyharnsäure liefert.

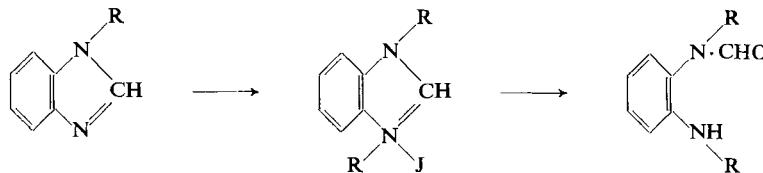


Diese Reaktionsfolge ist durchgeführt worden mit der 7,9-Dimethyl-, 7-Äthyl-9-methyl- und der 1,3,7,9-Tetramethyl-desoxyharnsäure. Bei der 7,9-Diäthyl- und der 1,7,9-Trimethyl-desoxyharnsäure ist nur die Aufspaltung zur Formylverbindung und der zur Desoxyharnsäure zurückführende Ringschluß beschrieben.

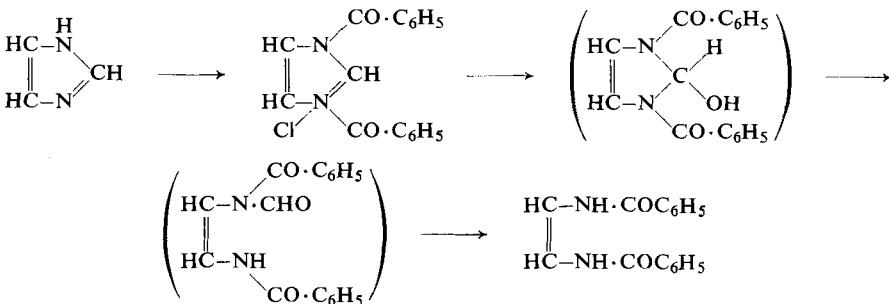
2. Molekulargewichtsbestimmungen an mehreren Desoxyharnsäuren sprechen für die angenommene Molekülgroße und schließen eine dimere Form aus.

3. Für die Annahme einer Dreifachbindung zwischen C-8 und N-9 und damit eines fünfwertigen Stickstoffs, der die unter 1. beschriebene alkalische Aufspaltung bedingen soll, sprechen nach Biltz eine Reihe ähnlicher Aufspaltungsreaktionen an anderen Heterocyclen, z. B.:

a) Die Alkylierung der Benzimidazole mit Alkyljodid und Spaltung der Alkylierungsprodukte mit Lauge zu Formylaminoverbindungen⁶⁾:



b) Die Benzoylierung der Imidazole. Dabei geht Imidazol schon bei niedriger Temperatur in Bis-benzoylamino-äthylen über⁷⁾:

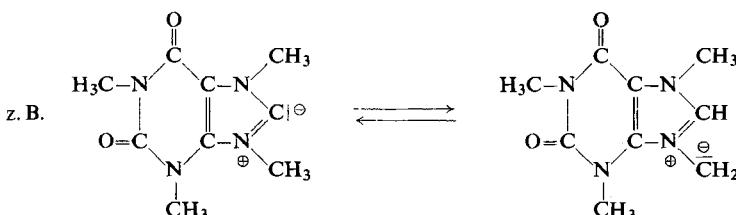


⁶⁾ O. FISCHER und Mitarbb., Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 936, 4202 [1901]; **35**, 1258 [1902]; **36**, 3967 [1903].

⁷⁾ O. GERNIGROSS, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**, 1913 [1913].

Die in Klammern aufgeführte Formylverbindung wurde bei der gleichen mit Benzimidazol durchgeführten Reaktion isoliert. Ob intermediär die Carbinolverbindung (= „Pseudoform“) entsteht, läßt Biltz offen.

Das Gemeinsame in allen diesen Aufspaltungsreaktionen sieht Biltz darin, „daß das sich ablösende Stickstoffatom fünfwertig ist“, eine Annahme, die aus den Vorstellungen der damaligen Zeit her verständlich ist. Die strenge Gültigkeit der Oktettregel für die Elemente der ersten Periode des periodischen Systems schließt die Biltzsche Formulierung mit einem fünfwertigen Stickstoff aus. Die vorstehend aufgeführten Biltzschen Versuchsergebnisse, insbesondere die Darstellung der 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure, ließen zunächst rein formal außer der Biltzschen Formulierung nur eine Ylidstruktur zu:



Ylide sind in der Regel unbeständig. Beständige Ylide sind nur zu erwarten, wenn sich die negative Ladung stabilisieren kann wie z. B. im Falle des Trimethylammonium-9-fluorenylids⁸⁾. Eine solche Stabilisierungsmöglichkeit besitzen die Desoxyharnsäuren nicht. Da aber andererseits die Desoxyharnsäuren durchaus stabile Verbindungen mit hohem Schmelz- bzw. Zersetzungspunkt sind, ist das Vorliegen einer Ylidstruktur sehr unwahrscheinlich. Wir haben daher das Problem der Struktur der Desoxyharnsäuren eingehend bearbeitet. Daraus ergaben sich neben der Aufklärung ihrer Konstitution neue Wege zur Herstellung dieser Substanzklasse.

Nachdem die Frage der Struktur der Desoxyharnsäuren primär nicht durch theoretische Überlegungen zu lösen war, haben wir zunächst die experimentellen Angaben von BILTZ und Mitarbb.⁵⁾ nachgeprüft. Da sich aus diesen Arbeiten die Lösung für die Struktur ergab, muß im folgenden zunächst darauf eingegangen werden. Unser Ziel war die Darstellung und alkalische Aufspaltung der 7.9-Dimethyl-, 1.7.9-Tri-methyl- und 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure.

Zur Darstellung der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure folgten wir dem von Biltz beschriebenen Wege: 7-Methyl-uramil wurde mit Methylenenöl zur 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure umgesetzt und diese entschwefelt.

Abweichend von Biltz wurde das 7-Methyl-uramil aus Alloxantin durch Umsetzung mit Methylamin hergestellt⁹⁾. Die Umsetzung des 7-Methyl-uramils mit Methylenenöl zur 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure verlief nahezu quantitativ. Die Entschwefelung mit salpetriger Säure führte gemäß den Angaben von Biltz über das Hydrochlorid zur 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure. Ergänzend sei erwähnt, daß das Hydrochlorid mit 1 Mol. H₂O kristallisiert, das erst bei 160° im Vakuum abgegeben wird.

⁸⁾ G. WITTIG und G. FELLETSCHIN, Liebigs Ann. Chem. **555**, 133 [1944].

⁹⁾ O. PILOTY und K. FINCKH, Liebigs Ann. Chem. **333**, 63 [1904].

An Stelle von salpetriger Säure verwandten wir zur Entschwefelung auch Raney-Nickel. Es zeigte sich, daß diese Methode sicherer reproduzierbar und den anderen Entschwefelungsmethoden vorzuziehen ist.

Im Falle der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure konnten wir sowohl die von Biltz beschriebene alkalische Aufspaltung als auch ihre Rückbildung aus der Formylverbindung einwandfrei reproduzieren. Das bei der Aufspaltung entstehende Bis-methylamino-uracil ließ sich durch seine Überführung in die Formylverbindung und weiter in 7.9-Dimethyl-harnsäure sowie durch die weitgehende Ähnlichkeit seines UV-Spektrums mit dem des 4-Methylamino-5-amino-uracils sicher identifizieren.

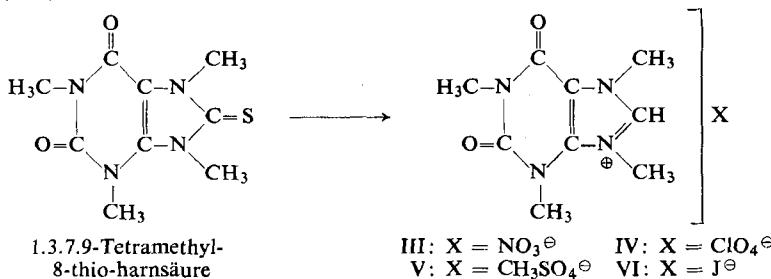
Die 1.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure erhielten BILTZ und Mitarbb.⁵⁾ durch Entschwefelung der 1.7.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure. Letztere Verbindung stellten wir durch Methylierung von 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure mit Dimethylsulfat her. Biltz nimmt bei dieser Reaktion ohne Beweisführung die Methylierung in 1-Stellung an. Wir glauben aber, daß die Methylierung in 3-Stellung erfolgt, so daß die 3.7.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure vorliegt. Dafür spricht die Reihenfolge der Dissoziation und Methylierung bei der Harnsäure (9—3—1—7), beim Xanthin (3—7—1) und Uracil (3—1). Es ist nicht einzusehen, warum im Falle der 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure die Methylierung bevorzugt an N-1 erfolgen sollte. Die Entschwefelung führten wir wieder mit Raney-Nickel durch (Ausb. 71%). Die erhaltene Trimethyl-desoxyharnsäure — von nun an als 3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure bezeichnet — entsprach der von Biltz beschriebenen Verbindung.

Ein besonderes Interesse beanspruchte die Nacharbeitung der Darstellung der 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure. Gerade die Existenz dieser Verbindung, die kein H mehr an einem N besitzt, ließ keine vernünftige Deutung der Struktur der Desoxyharnsäuren zu. Biltz hatte auch diese Verbindung durch Entschwefelung der 1.3.7.9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure mittels salpetriger Säure gewonnen. Die von Biltz angegebene Vorschrift zur Darstellung der 1.3.7.9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure konnten wir nicht reproduzieren. Hingegen erhielten wir aus 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure durch Einwirkung einer ätherisch-methanolischen Diazomethanlösung eine Tetramethyl-8-thio-harnsäure, die nach Schmelzpunkt und Eigenschaften der Biltzschen Tetramethylverbindung entsprach. Da auch das UV-Spektrum in wäßriger Lösung weitgehend mit dem der 7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure übereinstimmt, ist das Vorliegen der 1.3.7.9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure gesichert. Über eine weitere Synthese dieser Verbindung siehe die folgende Mitteilung.

Eine Entschwefelung der Tetramethyl-8-thio-harnsäure zur Tetramethyl-desoxyharnsäure gelang uns trotz zahlreicher Versuche in keinem einzigen Fall. Wir versuchten, die Entschwefelung sowohl mit salpetriger Säure, entsprechend der Vorschrift von Biltz, als auch mit Raney-Nickel. Stets erhielten wir nichtkristalline Gemische, die sich weder durch Lösungsmittel noch durch Vakuumsublimation trennen ließen. Papierchromatographisch ließen sich mindestens 4 Substanzen nachweisen, von denen eine wohl 1.3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil (VII) darstellt. Bei einem Entschwefelungsversuch konnte in geringer Menge 3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure erhalten werden, die aus der im Ausgangsmaterial als Verunreinigung enthaltenen 3.7.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure entstanden sein dürfte.

Wir halten es für möglich, daß auch Biltz und Mitarbb. unreine Ausgangssubstanz verwendet und unreine Trimethyl-desoxyharnsäure als Tetramethyl-desoxyharnsäure angesehen haben.

Wenn man die Entschwefelung mit salpetriger Säure durchführt und die Reaktionslösung unter strenger Meidung des alkalischen Gebiets aufarbeitet, so gelingt mit guter Ausbeute (54 %) die Isolierung einer einheitlichen kristallisierten Verbindung der Zusammensetzung $C_9H_{13}N_5O_5$. Diese Verbindung besitzt die Konstitution des Tetramethylxanthinium-nitrats (III), wie sich aus folgenden Umsetzungen ergibt: Das Nitrat läßt sich mit Perchlorsäure in das schwerer lösliche Perchlorat (IV) überführen. Das gleiche Perchlorat IV kann auch, ausgehend von Coffein, dargestellt werden: Coffein gibt mit Dimethylsulfat das bisher nicht bekannte Tetramethylxanthinium-methylsulfat (V), das mit Perchlorsäure Tetramethylxanthinium-perchlorat (IV) gibt. Umsetzung des Perchlorats IV mit Kaliumjodid führt zum Tetramethylxanthinium-jodid (VI), identisch mit dem Coffein-methojodid (VI), dem Addukt aus Coffein und Methyljodid.



Alle 4 Salze zeigen erwartungsgemäß das gleiche UV-Spektrum in Wasser bzw. $n/10$ HCl (Tab. 1).

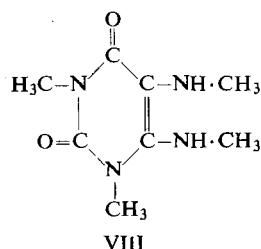
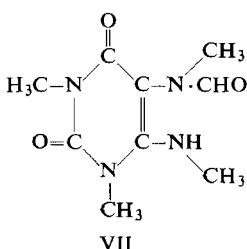
Tab. 1. UV-Absorption des Tetramethylxanthinium-Ions
(gemessen in Wasser bzw. $n/10$ HCl)

Verbindung	$\lambda_{\max}(m\mu)$	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max}(m\mu)$	$\log \epsilon$
III	266	3.93	245	3.76
IV	267	3.92	245	3.75
V	267	3.92	245	3.75

Wie die übrigen Desoxyharnsäuren haben BILTZ und Mitarbb.⁵⁾ auch ihre Tetramethyl-desoxyharnsäure alkalisch aufgespalten. Sie erhielten dabei eine Verbindung, die sie als das 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-[N-formyl-methylamino]-uracil (VII) ansahen. Die Abspaltung der Formylgruppe mit methanolischer Salzsäure soll daraus 1,3-Dimethyl-4,5-bis-methylamino-uracil (VIII) ergeben haben. Die Rückreaktion zur Formylverbindung und zu Tetramethyl-desoxyharnsäure wollen BILTZ und Mitarbb.⁵⁾ ebenfalls durchgeführt haben.

Wir haben die Formylverbindung VII auf mehreren Wegen dargestellt und ebenso die Bis-methylamino-Verbindung VIII (s. nachfolgende Mitteil.). Beide durch eindeutige Synthesen erhaltenen Verbindungen erwiesen sich als nicht identisch mit den

von Biltz durch Abbau erhaltenen Verbindungen. Erwartungsgemäß führte Erhitzen der Formylverbindung VII nicht zur Desoxyharnsäure, es trat lediglich Zersetzung



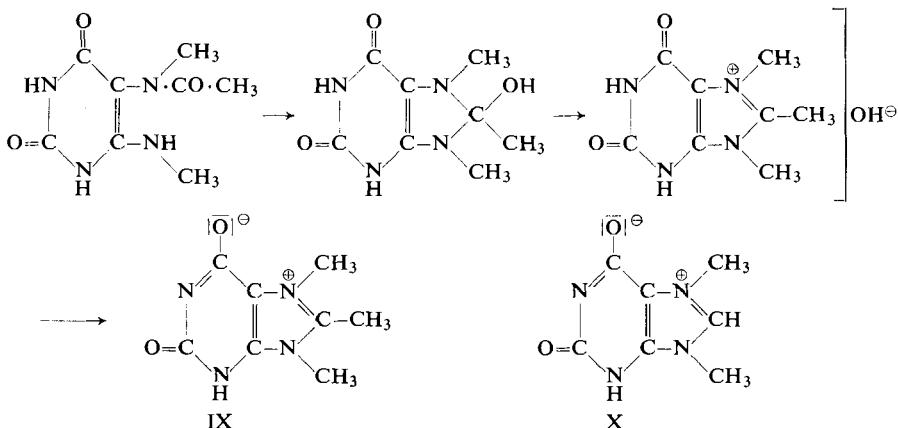
ein. Daraus ergibt sich, daß der von Biltz beschriebene Abbau der angeblichen Tetramethyl-desoxyharnsäure nicht zu Verbindungen der von ihm angegebenen Konstitution führt. Wir wissen nicht, welche Verbindungen Biltz und Mitarbb. in Händen gehabt haben. Möglicherweise enthält ihre Formylverbindung eine CH_3 -Gruppe weniger, was ihre Herkunft aus der 3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure erklären würde. Es fällt auf, daß die für die beiden Formylverbindungen angegebenen Schmelzpunkte ($259 - 260^\circ$ bzw. 267°) recht nahe zusammenliegen.

Als Ergebnis dieser mühevollen Untersuchungen steht fest, daß die von Biltz beschriebene 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure nicht existiert. Damit entfällt aber ein wichtiges Argument für die Biltzsche Formulierung der Desoxyharnsäuren. Andererseits konnte die Existenz der 7.9-Dimethyl- und 3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure bestätigt werden.

Die Aufklärung der Konstitution gelang uns nun in Verbindung mit neuen Synthesen von Desoxyharnsäuren.

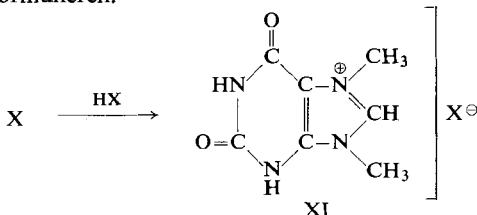
Wir haben oben dargelegt, daß Biltz das 4-Methylamino-5-[*N*-formyl-methylamino]-uracil durch Erhitzen auf 280° in die 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure überführen konnte. Bei dieser Reaktion, die wir gut reproduzieren konnten, tritt Ringschluß unter Wasserabspaltung ein. Wir haben nun 4-Methylamino-5-[*N*-acetyl-methylamino]-uracil — die Darstellung der Verbindung beschreiben wir in der folgenden Mitteilung — auf 280° erhitzt. Dabei wird ebenfalls Wasser abgespalten und die entstandene Verbindung verhält sich in jeder Hinsicht wie eine Desoxyharnsäure. Wie die Desoxyharnsäuren bildet sie eine Reihe von Salzen (Hydrochlorid, Perchlorat, Chloroaurat). Bei der papierchromatographischen Untersuchung ist sie wie eine Desoxyharnsäure durch einen hellblauen Fluoreszenzfleck gekennzeichnet, wobei die *R*_F-Werte denen der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure entsprechen. Das UV-Spektrum (in wässriger Lösung; *pH* 6) ist fast identisch mit dem der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure. Die Lage der Absorptionsmaxima ist die gleiche, die Extinktionswerte sind nur unwesentlich verschieden (Tab. 2).

Beide Verbindungen besitzen somit das gleiche Bindungselektronensystem. Es besteht daher kein Zweifel, daß die neue Verbindung die 7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure (IX) darstellt. Ihre Entstehung aus dem 4-Methylamino-5-[*N*-acetyl-methylamino]-uracil läßt sich nur durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:



Demnach würde es sich bei den Desoxyharnsäuren um Xanthiniumbetaine handeln. Die 7,8,9-Trimethyl-desoxyharnsäure (IX) wäre demnach das 7,8,9-Trimethyl-xanthiniumbetain, die 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure (X) das 7,9-Dimethyl-xanthiniumbetain*).

Legt man den Desoxyharnsäuren die Xanthiniumbetain-Struktur zugrunde, so wäre die Salzbildung durch eine Protonierung des die negative Ladung tragenden Sauerstoffs zu deuten. Die Salze der Desoxyharnsäuren wären somit als Xanthiniumsalze (z. B. XI) zu formulieren.

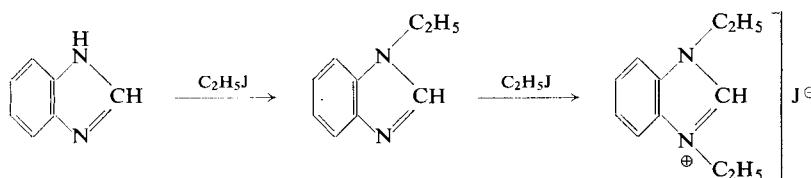


Unsere weiteren Versuche galten daher der Frage, ob es entsprechend diesen Überlegungen möglich ist, ausgehend z. B. von 9-Methyl-xanthin, durch Quaternierung mit Methyljodid und Zerlegung des Salzes mit Natriumacetat die 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure zu erhalten:

Erhitzen von 9-Methyl-xanthin mit Methyljodid ($140-150^\circ$) führte zum Trijodid der 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure (XI, $\text{X} = \text{J}_3$) — ein Teil des Methyljodids wurde bei der hohen Temperatur unter Bildung von Jod zerlegt —, das mit Natriumacetat die 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure (54% d. Th.) ergab; sie erwies sich mit der von Biltz dargestellten Verbindung auf Grund der Zersetzungstemperatur, des R_f -Wertes (hellblaue Fluoreszenz) und des UV-Spektrums als identisch. Mit diesem Versuch ist die Struktur der Salze der Desoxyharnsäuren als Xanthiniumsalze und damit die der Desoxyharnsäuren als Xanthiniumbetaine sichergestellt.

*) In Beilsteins Handbuch d. Organ. Chemie, 2. Erg.-Werk, Bd. 26, 307 [1954], findet sich bei 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure in einer Fußnote der Hinweis: „Eine Auffassung als Betain gemäß nebenstehender Formel erscheint nicht ausgeschlossen (Beilstein-Redaktion)“. Die aufgeführte Formel entspricht XIIIa.

Es ist z. B. vom Benzimidazol bekannt, daß es durch Erhitzen mit Äthyljodid in 1.3-Diäthyl-benzimidazoliumjodid übergeht¹⁰⁾.



In Parallele zu diesem Versuch gelang es uns, durch Erhitzen von Xanthin mit Methyljodid 14% des eingesetzten Xanthins (über das Salz) in 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure zu überführen. Die Hauptmenge des Xanthins blieb dabei unverändert. Erwartungsgemäß erfolgte die Alkylierung und Quaternierung an den beiden N-Atomen des Imidazolrings und nicht an den weniger basischen N-Atomen der Carbonamidgruppierungen des Pyrimidinrings.

Auch ausgehend von Xanthinsilber gelang uns die Darstellung der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure: Erhitzt man Xanthinsilber und Methyljodid 8 Stdn. auf 130°, so läßt sich aus der durch Auskochen des Reaktionsproduktes mit Wasser erhaltenen Lösung durch fraktionierte Kristallisation neben Xanthin und Theobromin 26% d. Th. an 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure erhalten. Durch diese Versuche ist, ausgehend von Xanthin, der Aufbau einer Desoxyharnsäure gelungen.

In der Lit.¹¹⁾ ist unter der Bezeichnung „Pseudo-theobromin“ ein Dimethylxanthin — charakterisiert in Form einiger Salze — beschrieben, das ebenfalls aus Xanthinsilber und Methyljodid bzw. Dimethylsulfat hergestellt worden war. Wir halten es für möglich, daß es sich dabei ebenfalls um 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure handelt. Hingewiesen sei auch auf Alkylierungen von Xanthin und Xanthosin mit Methyljodid durch J. M. GULLAND und T. F. MACRAE¹²⁾. Wir werden auf diese Versuche in einer späteren Arbeit eingehen.

Zusammenfassend sind es drei Ergebnisse, die auf rein chemischem Weg die Betain-Struktur der Desoxyharnsäuren eindeutig beweisen:

1. Die Darstellung der 7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure aus 4-Methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracil.
2. Die Darstellung der 7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure aus 9-Methyl-xanthin und Xanthin bzw. Xanthinsilber.
3. Die Nichtexistenz der 1.3.7.9-Tetramethyl-desoxyharnsäure.

Die folgenden Darlegungen sollen nunmehr der Beantwortung einiger weiterer, sich aus der Betain-Struktur ergebender Fragen dienen: Zunächst muß geprüft werden, ob sich die verschiedenen Methoden der Darstellung der Desoxyharnsäuren aus 8-Thio-harnsäuren und der Verlauf der alkalischen Aufspaltung mit der Betain-Struktur vereinbaren lassen.

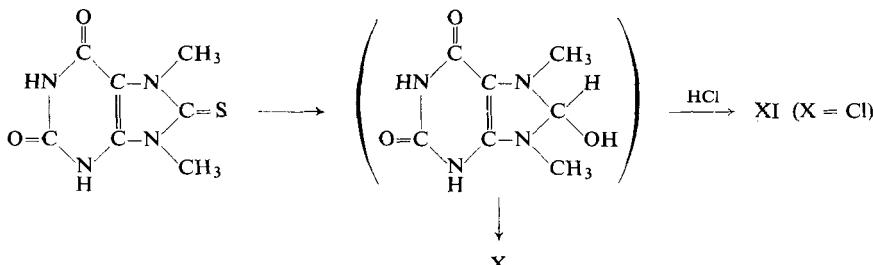
Bei der Biltzschen Methode der Darstellung der Desoxyharnsäuren aus 8-Thio-harnsäuren mittels salpetriger Säure bzw. mittels Jods in Hydrogencarbonatlösung

¹⁰⁾ K. v. AUWERS und W. MAUSS, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 2415 [1928].

¹¹⁾ H. POMMEREHNE, Arch. Pharmaz. **236**, 105 [1898]; W. SCHWABE, ebenda **245**, 398 [1907]; M. V. RUBTSOV, J. Gen. Chem. (USSR) **13**, 710 [1943]; zit. nach C. A. **39**, 697 [1945].

¹²⁾ J. chem. Soc. [London] **1933**, 662.

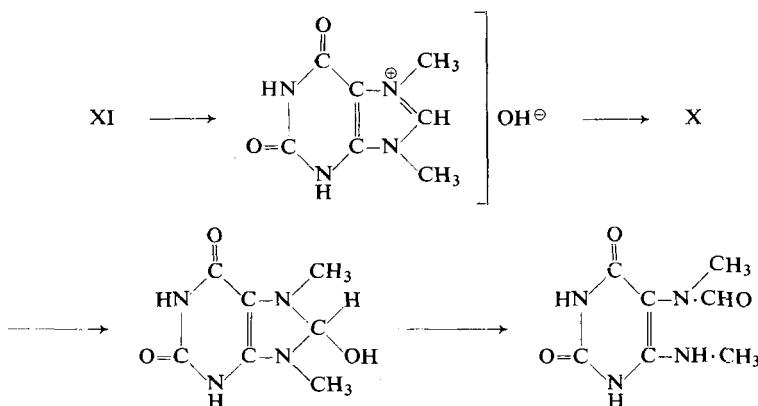
handelt es sich um eine oxydative Entschwefelung, wobei die eigentliche Oxydation am abgespaltenen S erfolgt. Demgemäß konnte der Schwefel als Sulfat bestimmt werden. Man kann annehmen, daß intermediär das Carbinol entsteht, das bei der Jod/Hydrogencarbonat-Entschwefelung unter Abspaltung von Wasser in die Desoxyharnsäure übergeht. Bei der Entschwefelung mittels salpetriger Säure entsteht in der salzauren Lösung zunächst das Xanthiniumchlorid.



Diese Auffassung wird auch gestützt durch das von uns bei der Entschwefelung der Tetramethyl-8-thio-harnsäure mit salpetriger Säure in salzaurer Lösung in guter Ausbeute erhaltene Tetramethyl-xanthiniumnitrat.

Eine andere Deutung ist für die Entschwefelung mittels Raney-Nickels notwendig. Hier handelt es sich um eine hydrierende Spaltung der $\text{C}=\text{S}$ -Bindung. Eine vorherige Tautomerisierung zu einer $\text{C}-\text{SH}$ -Bindung ist infolge Fehlens von Wasserstoff an den beiden benachbarten N-Atomen nicht möglich. Spaltungen von ähnlichen Verbindungen sind bereits mehrfach durchgeführt worden¹³⁾. Auch hier ist die Annahme des Carbinols als Intermediärverbindung durchaus zulässig.

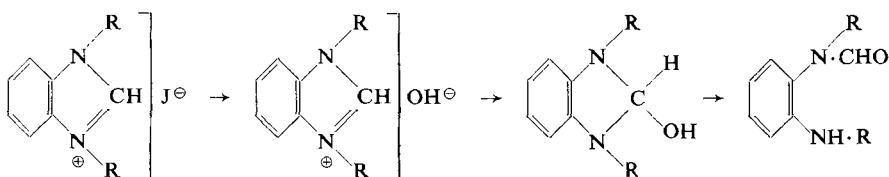
Die Bildung der Desoxyharnsäuren aus ihren Salzen bei Zugabe von Alkali und ebenso ihre alkalische Aufspaltung zu den 4-Alkylamino-5-[*N*-acyl-alkylamino]-uracilen ist unter Zugrundelegung der Betain-Struktur ohne weiteres verständlich: Bei Zugabe von Alkali (nicht über p_{H} 10), z. B. zum Hydrochlorid einer Desoxy-



¹³⁾ Z. B. R. GOMPPER, Chem. Ber. **89**, 1762 [1956]; siehe auch W. B. WHALLEY, E. L. ANDERSON, F. DU GAN, J. W. WILSON und G. E. ULLYOT, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 745 [1955].

harnsäure, bildet sich primär die Xanthiniumbase, deren Hydroxylanion ein Proton aus der Carbonamidgruppierung des Pyrimidinrings ablöst unter Bildung von Desoxyharnsäure und Wasser. Die Stabilität der Desoxyharnsäuren auch bei pH 10 ergibt sich aus den UV-Spektren, die gegenüber den bei pH 6 aufgenommenen unverändert bleiben. Bei einem Alkaliüberschluß und vornehmlich bei höherer Temperatur erfolgt dann der Angriff des OH^\ominus an C-8 der Desoxyharnsäure, der durch die positive Ladung des benachbarten Stickstoffs erleichtert ist. Wir haben jedoch keinerlei Anhalt für die Existenzfähigkeit der Xanthiniumbase sowie der Carbinol-Verbindung.

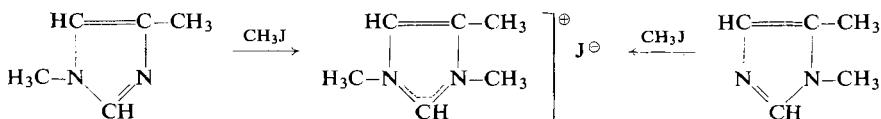
Die von Biltz als Stütze seiner Formulierung herangezogene Spaltung der Benzimidazole (s. o.) ist wie folgt zu deuten: Das Benzimidazoliumsalz gibt mit Alkali die Benzimidazoliumbase, die unter Angriff des OH^\ominus an C-2 in das Carbinol und sofort weiter in das *o*-Phenylen-diamin-Derivat übergeht.



In der nachfolgenden Mitteilung legen wir dar, daß bei dem Versuch, aus Tetramethyl-xanthiniumjodid die freie Base oder die Carbinol-Verbindung zu erhalten, sofort eine Ringaufspaltung zum 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-[*N*-formyl-methylamino]-uracil erfolgt. Die Erklärung ist einfach: Hier fehlt die Möglichkeit einer Stabilisierung auf der Stufe der Desoxyharnsäure.

Die von uns bisher verwendete Formulierung der 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure (X) läßt 2 tautomere und jede davon mehrere mesomere Strukturen zu: (XII a-c, XIII a-b). Struktur XIIIb ist unwahrscheinlich, da das Elektronenpaar zwischen C-4 und C-5 für die cyclische Mesomerie innerhalb des Imidazolrings beansprucht werden darf. Die positive Ladung im Imidazolring ist nicht an einem bestimmten N lokalisiert, sondern im Sinne einer Mesomerie über beide N verteilt.

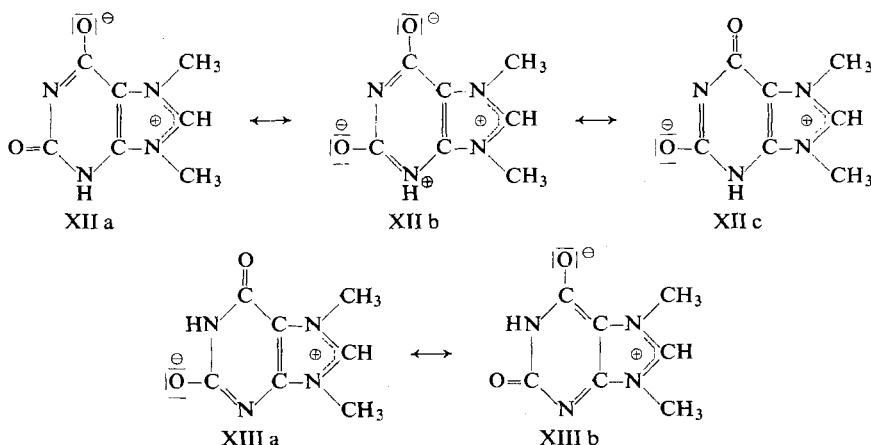
Hierzu sei ein Beispiel aus der Imidazol-Chemie angeführt¹⁴⁾: 1,4- und 3,4-Dimethyl-imidazol geben bei der Quaternierung mit Methyljodid ein und dieselbe Verbindung.



Beim Übergang von der 7,9-Dimethyl- zur 3,7,9-Trimethyl-desoxyharnsäure kommt die Tautomerie in Wegfall, es bleiben dann die XII a-c entsprechenden mesomeren Grenzstrukturen übrig.

Daß die Auffassung der Salze der Desoxyharnsäuren als Xanthiniumsalze zu Recht besteht, beweist auch die große Ähnlichkeit der Spektren des Xanthinium- und insbesondere des Tetramethyl-xanthinium-Ions und der Kationen der 7,9-Dimethyl-,

¹⁴⁾ F. L. PYMAN, J. chem. Soc. [London] 1910, 1814.



7.8.9- und 3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäuren (aufgenommen in salzsaurer Lösung; $p\text{H}$ 1) (Tab. 2). Aber auch die Spektren der Neutralmoleküle (Xanthin, 7- und 9-

Tab. 2. UV-Spektren einiger Desoxyharnsäuren, Xanthine und Purine

Verbindung	$\lambda_{\text{max}} (\text{m}\mu)$		$\log \epsilon$	$p\text{H}$
7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure	263	235—240	3.92	3.76
	285	250	3.81	6 N
	285	250	3.87	10 N
7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure	263	235—240	3.99	3.85
	285	250	3.90	6 N
3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure	262	233—240	3.90	3.64
	285	252	3.78	6 N
	285	252	3.89	10 N
1.3.7.9-Tetramethyl-xanthiniumion Xanthin ¹⁵⁾	266	245	3.92	3.75
	266		3.96	1 K
	266		3.96	6 N
	277	240	3.95	10 A
7-Methyl-xanthin ¹⁶⁾	269		3.98	6 N
	290		3.99	10 A
9-Methyl-xanthin ¹⁶⁾	264	235	3.97	6 N
	278	247	3.97	10 A
3.7-Dimethyl-6-methoxy-2-oxo- 2,3-dihydro-purin (XIV) ¹⁷⁾	295	245	3.90	3.50
7-Methyl-6-hydroxy-2-methoxy- purin (XV)	268	(232)	3.82	(3.49)
	270	234	3.88	3.66
7-Methyl-guanin ¹⁸⁾	248	284	3.81	3.88
9-Methyl-guanin ¹⁸⁾	254	(278)*)	4.10	(3.88)
9-Methyl-isoguanin ¹⁸⁾	235	282	3.87	3.90

K = Kation A = Anion N = Neutralmolekül a) gemessen in CH_3OH b) gemessen in H_2O
*) nur als Schulter

¹⁵⁾ S. F. MASON, J. chem. Soc. [London] **1954**, 2071; L. F. CAVALIERI, J. J. FEX, A. STONE und N. CHANG, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3878 [1948].

¹⁶⁾ J. M. GULLAND und E. R. HOLIDAY, J. chem. Soc. [London] **1934**, 1639.

¹⁷⁾ C. E. LINK und K. P. BALLOU, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3743 [1949].

¹⁸⁾ Berechnet aus Absorptionskurven nach J. M. GULLAND, J. chem. Soc. [London] **1938**, 692; **1939**, 1785.

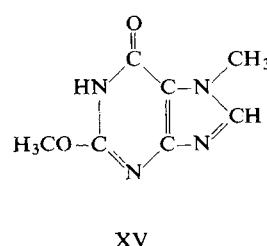
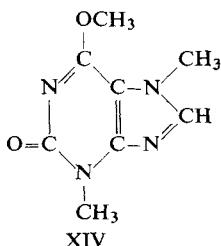
Methyl-xanthin; p_{H} 6), die sich von den Desoxyharnsäure-Kationen nur durch die fehlende positive Ladung im Imidazolring unterscheiden, zeigen die gleiche Ähnlichkeit mit den Spektren der Desoxyharnsäure-Kationen (Tab. 2). Die gleiche Übereinstimmung der Spektren ist nun zu erwarten, wenn sowohl in den Xanthinen (Xanthin, 7- und 9-Methyl-xanthin) als auch in den Desoxyharnsäure-Kationen in derselben Molekülhälfte (Pyrimidin-Ring) eine negative Ladung lokalisiert ist, d. h., wenn man zu den Monoanionen der Xanthine (p_{H} 10) und den Neutralmolekülen der Desoxyharnsäuren (p_{H} 6–10) übergeht. Die in der Tab. 2 verzeichneten Daten zeigen die erwartete Übereinstimmung.

Geht man nun von den Xanthinen zu den Hydroxy-amino-purinen über und berücksichtigt die vergleichbare Polarisierbarkeit einer NH_2 -Gruppe und eines negativ geladenen Sauerstoffs, so wäre eine weitgehende Übereinstimmung der Spektren von Desoxyharnsäuren (Neutralmolekül) und Hydroxy-amino-purinen zu erwarten. Die Tab. 2 zeigt die erwartete Übereinstimmung der Spektren von 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäure, 7-Methyl-guanin, 9-Methyl-guanin und 9-Methyl-isoguanin.

Bezüglich der Frage, welche der beiden tautomeren Strukturen XIIa bzw. XIIIa in der 7,9-Dimethyl- und auch der 7,8,9-Trimethyl-desoxyharnsäure vorliegt, spricht die Reihenfolge der Acidität der Wasserstoffatome (bei Xanthin: 3–7–1, bei 7-Methyl-xanthin: 3–1) für die Formulierung XIII a–b mit dem H an N-1. Es ist aber unbekannt, welchen Einfluß die positive Ladung im Imidazolkern auf die Acidität der Wasserstoffatome an N-1 bzw. N-3 ausübt. Eine Umkehrung der Dissoziationsfolge wäre durchaus denkbar. Es sei auch darauf hingewiesen, daß sich bei der Lokalisierung des H an N-3 eine mesomere Grenzstruktur mehr als bei einer Lokalisierung an N-1 formulieren läßt.

Ein Vergleich der Spektren der 3,7,9-Trimethyl- und der 7,9-Dimethyl- bzw. 7,8,9-Trimethyl-desoxyharnsäure ergibt mit Ausnahme einer wenig geringeren Intensität der Bande bei $250 \text{ m}\mu$ völlige Übereinstimmung sowohl hinsichtlich der Lage der Maxima als auch der sonstigen Intensitäten (Tab. 2). Das könnte man in der Weise auswerten, daß man für die 7,9-Dimethyl- und 7,8,9-Trimethyl-desoxyharnsäure die Abdissoziation des Protons an N-1 annimmt.

Wir haben dazu noch die Spektren zweier vergleichbarer Purinderivate, des 3,7-Dimethyl-6-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-purins (XIV) und des 7-Methyl-6-hydroxy-2-methoxy-purins (XV) herangezogen (Tab. 2). Der Austausch eines negativ ge-

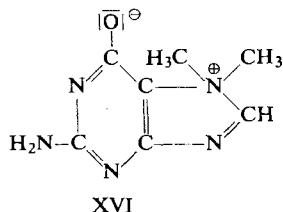


ladenen Sauerstoffs gegen eine Methoxygruppe sollte, von einer geringen Verschiebung der Maxima abgesehen, die Absorption nur wenig verändern. Unter diesem Gesichtspunkt könnte man die größere Ähnlichkeit des Spektrums von XIV mit

denen der Desoxyharnsäuren als eine Bestätigung für die Annahme der Abdissoziation des Protons an N-1 in der 7,9-Dimethyl- und 7,8,9-Trimethyl-desoxyharnsäure ansehen. Als einen schlüssigen Beweis möchten wir jedoch dieses Argument nicht gelten lassen.

Jedenfalls bestätigt die Auswertung der UV-Spektren die auf chemischem Wege abgeleitete Betain-Struktur der Desoxyharnsäuren und die Xanthinium-Struktur ihrer Salze vollauf.

Kürzlich beschrieben D. ACKERMANN und P. H. LIST²⁾ die Isolierung eines Stoffes aus dem Riesenkieleschwamm (*Geodia gigas*), den sie „Herbipolin“ nannten. Auf Grund verschiedener Abbaureaktionen nehmen sie für diese Verbindung die Struktur XVI eines Guaninium-betains an.



XVI

Synthetische Versuche dürften in der Lage sein, die Struktur des Herbipolins endgültig sicherzustellen.

Abschließend sei kurz auf die Nomenklatur der Desoxyharnsäuren eingegangen. Die Bezeichnung „Desoxyharnsäure“ scheint uns nicht sehr glücklich gewählt. Einmal handelt es sich bei diesen Verbindungen nicht um Säuren, sondern um Basen, zum anderen ist die Beziehung zu den Harnsäuren durchaus nicht so eng, um die von Biltz vorgeschlagene Bezeichnung rechtfertigen zu können. Wir schlagen daher vor, an Stelle von „Desoxyharnsäure“ die die Struktur wiedergebende chemische Bezeichnung „Xanthiniumbetain“ zu benutzen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden nach der absteigenden Methode durchgeführt. Als Lösungsmittel diente eine 5-proz. wäßr. Ammoniumchloridlösung — im Folgenden mit A bezeichnet — und ein Gemisch von Butanol/5*n* Essigsäure (2:1) — im Folgenden mit B/E bezeichnet. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte unter einer UV-Lampe (254 m μ).

7-Methyl-uramil: 10 g *Alloxantin-dihydrat* werden in 200 ccm Wasser zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen auf 80° werden 50 g einer 35-proz. wäßr. *Methylamin*-Lösung, die mit 16 ccm Eisessig versetzt und dann mit CO₂ gesättigt worden war, zugegeben. Die zunächst tief violette Lösung entfärbt sich beim Abkühlen. Bei 50° wird vorsichtig mit 25 ccm Eisessig angesäuert. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus, der sich beim Einengen der Lösung und anschließendem Abkühlen auf 0° noch vermehrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 4.5 g (46 % d. Th.). Das feine krist. 7-Methyl-uramil war schwach rosa gefärbt und wurde ohne weitere Reinigung für den folgenden Versuch eingesetzt.

7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure: 10 g *7-Methyl-uramil* in 20 ccm Wasser werden durch Zugebung von 50 ccm 2*n* NaOH gelöst und mit 5.4 g *Methylsenföl* versetzt. Die Reaktionsmischung wird 8—9 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Absaugen von Verunreinigungen wird die klare Lösung, die sich an der Luft wieder rot färbt, mit 30 ccm konz. Salzsäure versetzt. Dabei fällt unter Aufhellung ein weißer Niederschlag aus, der sich beim Aufkochen (ca. 5 Min.) noch vermehrt. Nach Abkühlen bei 0° wird abgesaugt und mit Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen. Ausb. 11—12 g (82—89 % d. Th.), Schmp. ca. 360° (Zers.).

$C_7H_8N_4O_2S$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 S 15.08
Gef. C 39.27 H 4.41 N 26.68 S 15.11

7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure: 10 g *7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure* werden in 140 ccm Wasser mit 30 g Raney-Nickel 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Es wird heiß abgesaugt, das Filtrat abgekühlt (0°), der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen. Ausb. 5.5 g (65 % d. Th.). Umkristallisiert aus der 25fachen Menge Wasser, Schmp. ca. 380° (Zers.). R_F (B/E) 0.12 (hellblaue Fluoreszenz), R_F (A) 0.81 (hellblaue Fluoreszenz), p_K -Wert 3.01.

$C_7H_8N_4O_2$ (180.2) Ber. C 46.66 H 4.48 N 31.10
Gef. C 46.63 H 4.54 N 31.19 Mol.-Gew. 171 (kryoskop. in Wasser)

Hydrochlorid: Schmp. (nach Sintern ab 330°) 347—350° (Zers.). Die Verbindung enthält 1 Mol. Kristallwasser, das durch 13 stdg. Trocknen i. Vak. bei 160° entfernt wird. Die wasserfreie Verbindung zeigt bis 390° kaum Zersetzung.

Perchlorat: Schmp. 270° (Zers.).

Saures Sulfat: Schmp. (nach Sintern ab 240°) 255—260° (Zers.).

3.7.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure: 4 g *7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure* werden in 40 ccm 2*n* NaOH unter Rühren innerhalb von 15 Min. bei Raumtemperatur mit 8.1 g *Dimethylsulfat* versetzt. Dabei tritt leichte Erwärmung und Lösung ein. Es wird noch 1 Stde. bei 40° gerührt, sodann mit 8 ccm konz. Salzsäure angesäuert, der weiße Niederschlag abgesaugt und mit wenig Wasser, sodann mit Äthanol/Äther gewaschen. Das Rohprodukt (3.0 g = 70 % d. Th.) wird mehrfach aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 295—305° (Zers.) (Lit.⁵): 295—305°.

3.7.9-Trimethyl-desoxyharnsäure: 2 g *3.7.9-Trimethyl-8-thio-harnsäure* werden in 20 ccm Wasser mit 6 g Raney-Nickel 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen der heißen Reaktionsmischung wird das Filtrat auf dem Wasserbad eingedampft und der Rückstand 5 mal mit je 30 ccm Äthanol ausgekocht. Die alkoholische Lösung wird eingeeengt und abgekühlt. Ausb. 1.2 g (71 % d. Th.), Schmp. 335—340° (Zers.). R_F (B/E) 0.21 (hellblaue Fluoreszenz).

$C_8H_{10}N_4O_2$ (194.2) Ber. C 49.48 H 5.19 N 28.85 Gef. C 49.08 H 5.25 N 29.10

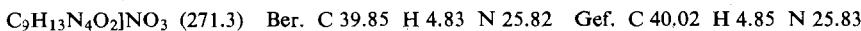
1.3.7.9-Tetramethyl-8-thio-harnsäure: 5 g *7.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure* werden in 250 ccm äther. *Diazomethan*-Lösung, die aus 20 g Nitroso-methylharnstoff hergestellt worden war und 25 ccm Methanol enthielt, eingetragen. Nach 24 stdg. Stehenlassen wird mit einigen Tropfen Eisessig entfärbt und der Niederschlag abgesaugt. Ausb. 4 g (71 % d. Th.). Gereinigt wird durch Umkristallisieren aus Wasser. Schmp. 255—260°.

$C_9H_{12}N_4O_2S$ (240.2) Ber. C 45.00 H 5.04 N 23.33 Gef. C 45.03 H 4.96 N 23.17

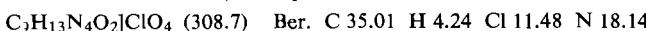
1.3.7.9-Tetramethyl-xanthiniumsalze

a) **Nitrat (III) (aus Tetramethyl-8-thio-harnsäure):** 10 g Tetramethyl-8-thio-harnsäure in 80 ccm halbkonz. Salzsäure werden bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. portionsweise mit 24 g Natriumnitrit versetzt. Die rotbraune Reaktionslösung hellt

sich gegen Ende der Umsetzung stark auf. Die filtrierte Lösung wird unter Röhren vorsichtig bis p_{H} 6 mit Natriumcarbonatlösung versetzt und i. Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit heißem Äthanol ausgezogen und die alkohol. Lösung eingeengt. Die sich beim Abkühlen ausscheidenden Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 6 g (53 % d. Th.), Schmp. 172° (Zers.).



b) *Perchlorat (IV)*: Durch Versetzen der äthanol. Lösung des Nitrats mit Perchlorsäure bei Raumtemperatur. Die Abscheidung wird durch Zugabe von wenig Äther vervollständigt. Umkristallisiert aus absolutem Äthanol, Schmp. 198°.



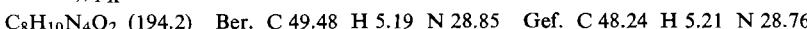
c) *Jodid (VI)*: Zu einer konz. Lösung des Perchlorats in Wasser gibt man die berechnete Menge Kaliumjodid (in Wasser gelöst). Die auf 0° gekühlte Mischung wird filtriert und das Filtrat im Exsikkator über Schwefelsäure konzentriert. Dabei bilden sich weiße, klare Kristalle des Coffein-methojodids. Schmp. 137° (nach Trocknen bei 100°).

d) *Methylsulfat (V)*: 6 g Coffein werden mit 7.6 g Dimethylsulfat in 35 ccm Nitrobenzol 6 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 12 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird mit ca. 300 ccm Äther versetzt. Die ausgeschiedene ölige Substanz wird nach mehrfachem Auswaschen mit Äther und Anreiben mit Aceton krist. Umkristallisiert wird aus absolutem Alkohol, Ausb. 8.5–9.0 g (ca. 90 % d. Th.).

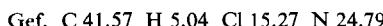


Eine konz. Lösung dieses Tetramethylxanthinium-methylsulfats im Äthanol wird bei Raumtemperatur mit Perchlorsäure versetzt. Die dabei ausfallenden Kristalle sind mit dem unter b) beschriebenen Tetramethylxanthinium-perchlorat (IV) identisch.

7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure (IX): 0.5 g 4-Methylamino-5-[N-acetyl-methylamino]-uracil werden 20 Min. auf 285° (Temperatur des Metallbades) erhitzt. Das gelbliche Rohprodukt (0.4 g) wird in der Wärme in 6 ccm Wasser gelöst, mit Aktivkohle aufgekocht und das Filtrat mit 12 ccm Äthanol versetzt. Der nach Aufbewahren bei 0° ausgefallene weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.3 g (66 % d. Th.), Schmp. 334–336° (Zers.). R_F (B/E) 0.13 (hellblaue Fluoreszenz), R_F (A) 0.81 (hellblaue Fluoreszenz), p_K -Wert 3.07.

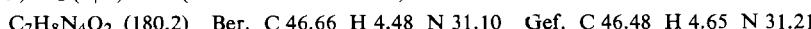


Hydrochlorid: 0.1 g 7.8.9-Trimethyl-desoxyharnsäure werden in 1 ccm halbkonz. Salzsäure unter Erwärmen gelöst. Beim Aufbewahren bei 0° scheidet sich das Hydrochlorid krist. ab. Es zeigt bis 390° keinen definierten Zers.-P.



7.9-Dimethyl-desoxyharnsäure (X)

a) *Aus 9-Methyl-xanthin*: 0.5 g 9-Methyl-xanthin werden mit 10 ccm Methyljodid 5 Std. im Bombenrohr auf 140–150° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und mit Äthanol/Äther gewaschen. Ausb. 0.9 g hellbraunes 7.9-Dimethyl-xanthinium-trijodid. Diese 0.9 g werden in 10 ccm Wasser in der Wärme gelöst, mit 0.5 g Natriumacetat versetzt und heiß abgesaugt. Die aus dem Filtrat beim Erkalten ausgeschiedene Substanz wird aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (55 % d. Th.), Schmp. ca. 380° (Zers.). R_F (B/E) 0.14 (hellblaue Fluoreszenz).



b) Aus Xanthin: 0.88 g Xanthin werden mit 5 ccm *Methyljodid* 3 Stdn. im Bombenrohr auf 150° erhitzt, sodann wird das überschüss. Methyljodid abdestilliert und der Rückstand mit Wasser ausgekocht. Ungelöst bleiben 0.6 g Xanthin. Aus dem Filtrat scheiden sich noch weitere 0.05 g Xanthin ab. Die währ. Lösung wird eingeengt, mit Ammoniak auf p_{H} 7–8 gebracht und mit Äthanol versetzt. Die sich beim Abkühlen (0°) abscheidende Substanz wird abgesaugt, Ausb. 0.15 g. Die Verbindung wird durch UV-Spektrum und R_F -Wert identifiziert.

c) Aus Xanthinsilber: 5 g Xanthinsilber werden mit 4.5 g *Methyljodid* 8 Stdn. im Bombenrohr auf 130–140° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mehrmals mit Wasser ausgekocht, dabei bleibt Silberjodid zurück. Die währ. Lösung wird auf ca. 20 ccm eingeengt, mit wenig verd. Salzsäure versetzt und warm von dem abgeschiedenen Xanthin (0.9 g) abgetrennt. Aus dem Filtrat wird durch Einengen im Exsikkator über konz. Schwefelsäure eine zweite Fraktion (0.4 g) isoliert, die im wesentlichen aus Theobromin, verunreinigt mit Xanthin, besteht. Aus dem weiter eingeengten Filtrat wird 1 g eines Kristallisats erhalten. Zur Reinigung wird dessen salzsäurehaltige währ.-äthanol. Lösung wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Aus der währ.-äthanol. Lösung werden 0.61 g (26 % d. Th.) weiße Kristalle isoliert. Die Verbindung wird durch UV-Spektrum und papierchromatographisch als 7,9-Dimethyl-desoxyharnsäurehydrochlorid identifiziert: R_F (A) 0.84 (hellblaue Fluoreszenz).

7-Methyl-6-hydroxy-2-methoxy-purin (XV): 0.5 g *7-Methyl-2-chlor-6-hydroxy-purin* (hergestellt nach E. FISCHER¹⁹⁾) werden mit einer Lösung von 0.3 g Natrium in 15 ccm *Methanol* 3 Stdn. im Bombenrohr auf 140° erhitzt. Die Lösung wird filtriert, das Filtrat i. Vak. eingeengt, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Essigsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Verbindung wird 2 mal aus Isopropylalkohol umkristallisiert und mit *Methanol* und dann mit Äther gewaschen. Ausb. 0.2 g (41 % d. Th.), Sintern ab 220°, bei weiterem Erhitzen Zers., R_F (A) 0.739.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (180.2) Ber. C 46.66 H 4.48 OCH₃ 17.22 Gef. C 46.25 H 4.12 OCH₃ 16.70

¹⁹⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2400 [1897].