

Untersuchungen über N,N'-substituierte Pyrimidin- und Purinderivate.

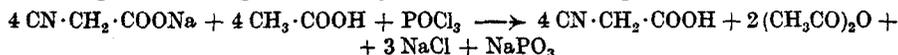
II. Mitteilung<sup>1)</sup>: Methylierte 3-Phenylxanthine

von B. Hepner und S. Frenkenberg<sup>2)</sup>.

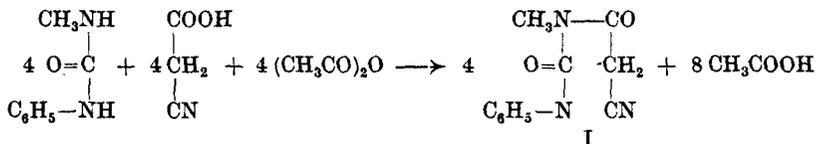
(10. XII. 31.)

Von den phenylierten 4-Amino-dioxy-pyrimidinen sind ausschliesslich die von einem von uns<sup>3)</sup> untersuchten 3-Phenylderivate des Aminodioxy-pyrimidins bekannt. Dagegen wurden bis jetzt keine N-N'-Methylphenylderivate des 4-Amino-dioxy-pyrimidins und des Xanthins beschrieben. Zur Darstellung dieser, in pharmakologischer und therapeutischer Hinsicht interessanten Verbindungen führt die *Traube'sche* Synthese<sup>4)</sup>. Bei der Durchführung dieser Synthese, insbesondere im grösseren Masstabe, hielten wir die Einführung einiger wesentlicher Modifikationen für angebracht. Für die Kondensation des Harnstoffs bedienen wir uns statt der Cyanessigsäure des leichter technisch zugänglichen cyanessigsäuren Natriums, das mehrere Vorteile gegenüber der freien Säure aufweist. Als Kondensationsmittel wurde ein Gemisch von Essigsäure-anhydrid mit Phosphoroxchlorid in Eisessiglösung verwandt.

Den Verlauf der Reaktion stellen wir uns, wie folgt, vor: Durch die Einwirkung von Phosphoroxchlorid auf cyanessigsäures Natrium in Eisessiglösung wird die Cyanessigsäure unter gleichzeitiger Bildung von Essigsäure-anhydrid in Freiheit gesetzt:



Durch einen weiteren Zusatz des für die Kondensation benötigten Essigsäure-anhydrids (weitere 2 Mol) kann man die Kondensation im Sinne der von *Baum*<sup>5)</sup> gefundenen Reaktion gestalten:



Der Ringschluss des Cyan-acetyl-harnstoffs (I) zu der 4-Iminobarbitursäure (II) sowie die Überführung in die Isonitroverbindung wurde nach der klassischen *Traube'schen* Vorschrift durchgeführt.

<sup>1)</sup> I. Mitteil. B. 65, 123 (1932).

<sup>2)</sup> Vorgetragen in der Winterversammlung der Schweiz. chem. Ges. in Zürich, am 27. II. 32; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

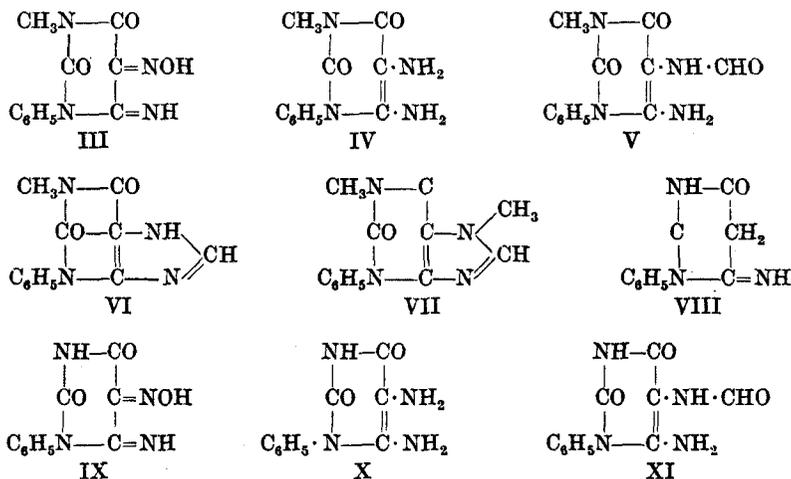
<sup>3)</sup> B. Hepner, Diss. Zürich 1921. *J. Lifschitz*, B. 55, 1626 (1922).

<sup>4)</sup> B. 33, 1373, 3035 (1900).

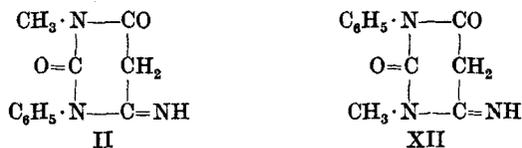
<sup>5)</sup> *Baum*, B. 41, 530 (1908).

Die Reduktion der Isonitrosoverbindung zu dem entsprechenden Diamin (IX → X; III → IV) führten wir in Abweichung von der bekannten Arbeitsweise statt mit Ammoniumsulfid oder Schwefelwasserstoff mittels Hyposulfit ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) durch.

Besonders vorteilhaft verläuft die Reduktion und Formylierung in einem Reaktionsgange bei der Anwendung von Zinkstaub auf eine Ameisensäurelösung der Isonitrosoverbindung (Übergang von III → V; IX → XI). Die letzte Reaktion bedeutet eine besondere Vereinfachung der Traube'schen Synthese; wir werden auf sie noch in anderem Zusammenhang zurückkommen.



Da bei der Kondensation von N,N'-Phenyl-methyl-harnstoff die Entstehung von zwei stellungsisomeren Imino-barbitursäuren (II und XII) möglich ist, musste eine Konstitutionsbestimmung



durchgeführt werden. Sie geschah auf zweifachem Wege, indem die 3-Phenyl-imino-barbitursäure (VIII) und die 3-Phenyl-5-formyl-amino-4-imino-barbitursäure (XI) durch Methylieren mittels Dimethylsulfat in die entsprechenden 1,3-Methyl-phenyl-Substitutionsprodukte (II und V) übergeführt wurden. Die beiden Verbindungen, die durch scharfen Schmelzpunkt ausgezeichnet sind, haben sich mit denjenigen, die auf dem Wege des Aufbaues über Phenyl-methyl-harnstoff hergestellt wurden, als identisch erwiesen. Die 3-Phenyl-imino-barbitursäure und -violursäure wurden bereits von

einem von uns<sup>1)</sup> beschrieben. Letztere Verbindung konnte über das entsprechende Diamin (X) oder direkt durch Reduktion mit Zinkstaub bei Gegenwart von Ameisensäure in die 5-Formyl-amino-3-phenyl-4-imino-barbitursäure (XI) übergeführt werden.

Die 5-Formyl-amino-derivate der N,N'-disubstituierten Dioxypyrimidine wandeln sich leicht unter Abspaltung von Wasser in die entsprechenden Xanthine (V → VI) um. Auf diese Weise wurde 1,3-Methyl-phenyl-xanthin (VI) hergestellt, das durch Methylieren in 1,7-Dimethyl-3-phenyl-xanthin übergeführt wird.

### Experimenteller Teil.

#### *Cyan-acetyl-1,3-methyl-phenyl-harnstoff (I).*

Durch Kondensation mit Cyanessigsäure. 1 Mol Cyanessigsäure (8,5 g) und 1 Mol s. Methyl-phenylharnstoff (15 g), beide gut getrocknet, werden mit 1,2 Mol (12 g) Essigsäure-anhydrid vermischt und auf dem Wasserbad langsam auf 60° erwärmt; das Reaktionsprodukt verflüssigt sich zuerst und erstarrt nach 15—20 Minuten unter ziemlich starker Wärmeentwicklung. Es wird noch 2—3 Stunden auf 60° gehalten, und dann nach dem Abkühlen mit dem 2—3fachen Volumen Wasser angerührt. Der Rückstand wird abgesaugt, mit Wasser und dann mit etwas Alkohol ausgewaschen. Ausbeute 90% der Theorie.

Die aus heissem Alkohol auskrystallisierten Nadeln zeigen einen Smp. 172°. Die Verbindung ist in kochendem Wasser und Alkohol reichlich löslich, in Äther fast unlöslich. Analyse der aus heissem Alkohol umkrystallisierten Verbindung:

4,662 mg Subst. gaben	10,385 mg CO <sub>2</sub>	und	2,14 mg H <sub>2</sub> O
2,623 mg Subst. gaben	0,431 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub>	(19°, 757 mm)	
C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	Ber. C 60,88	H 5,07	N 19,35%
	Gef. „ 60,80	„ 5,10	„ 18,75%

Durch Kondensation mit cyanessigsäurem Natrium. 11 g cyanessigsäures Natrium, scharf getrocknet, werden mit 12 g Eisessig und 5 g Essigsäure-anhydrid versetzt. Zu dieser Mischung werden tropfenweise unter Kühlung 3,8 g Phosphoroxychlorid zugegeben, dann unter inniger Durchmischung 15 g Phenyl-methylharnstoff. Nach Zugabe von weiteren 11 g Essigsäure-anhydrid erwärmt man auf dem Wasserbade auf 60—75°. Das Gemisch verflüssigt sich, um später zu erstarren. Die Aufarbeitung geschieht wie im vorigen Beispiele.

#### *1-Methyl-3-phenyl-4-amino-2,6-dioxy-pyrimidin (1-Methyl-3-phenyl-imino-barbitursäure) (II).*

Die Umwandlung des Cyan-acetyl-harnstoffs in die entsprechende Imino-barbitursäure wurde mittels 30-proz. Natriumhydroxydlösung

<sup>1)</sup> J. Hepner, Diss. Zürich 1921; J. Lifschitz, B. 55, 1626 (1922).

durchgeführt. Das Gemisch erwärmt sich von selbst stark und wird auf einen Augenblick verflüssigt, um dann sofort zu einer harten Masse zu erstarren. Man saugt den Überschuss von Natronlauge ab. Der Rückstand wird in heisser 80-proz. Essigsäure gelöst, worauf man in der Kälte auskrystallisieren lässt. Die abgesaugten Kry-  
stalle werden noch einmal aus einer grossen Menge heissen Wassers umkrystallisiert. Die so erhaltenen Krystalle zeigen einen Smp. von etwa 276°. Ausbeute 75% der Theorie. Die Verbindung ist in heissem Wasser, Alkohol und Eisessig gut löslich. Durch Natriumnitrit und Essigsäure wird sie rot gefärbt (Isonitrosoreaktion). Beim Kochen mit 20-proz. Salzsäure und Schwefelsäure wird die Imino-  
gruppe abgespalten und die 1-Methyl-3-phenyl-barbitursäure gebildet.

5,870 mg Subst. gaben 0,931 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 749 mm)  
5,770 mg Subst. gaben 0,921 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 749 mm)  
C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 18,43 Gef. N 18,62; 18,40%

*1-Methyl-3-phenyl-4-amino-5-isonitroso-2,6-dioxy-pyrimidin* (III).

Eine heisse wässrige Lösung der 1-Methyl-3-phenyl-4-imino-barbitursäure wird mit 10-proz. Natriumnitritlösung versetzt. Auf je 1 g der Iminobarbitursäure verwendet man 3,5 cm<sup>3</sup> der Natriumnitritlösung. Man säuert mit verdünnter Essigsäure an und erhält die 1-Methyl-3-phenyl-4-imino-violursäure in prächtig roten Kry-  
stallen. Ausbeute 70% der Theorie.

4,974 mg Subst. gaben 9,815 mg CO<sub>2</sub> und 1,88 mg H<sub>2</sub>O  
2,636 mg Subst. gaben 0,514 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24,5°, 759 mm)  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 53,66 H 4,08 N 22,76%  
Gef. „ 53,80 „ 4,20 „ 21,91%

*1-Methyl-3-phenyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin* (IV).

Man versetzt 10 g der 1-Methyl-3-phenyl-4-imino-violursäure mit starkem Ammoniak im Überschuss. Dann fügt man tropfenweise eine konzentrierte Natriumhydrosulfidlösung bis zur vollständigen Entfärbung zu. Der sich ausscheidende Niederschlag wird nach Abfiltrieren von der Lösung mit Wasser und Alkohol gewaschen und aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert. Weisse glänzende Schuppen, die bei 270° unter Zersetzung schmelzen. Ausbeute 60% der Theorie. In heissem Wasser und Alkohol löslich; in Säuren ist die Verbindung unter Bildung der entsprechenden Salze löslich.

4,881 mg Subst. gaben 10,265 mg CO<sub>2</sub> und 2,27 mg H<sub>2</sub>O  
2,569 mg Subst. gaben 0,545 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 741 mm)  
C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 56,90 H 5,17 N 24,14%  
Gef. „ 57,30 „ 5,17 „ 23,43%

*1-Methyl-3-phenyl-4-amino-5-formylamido-2,6-dioxy-pyrimidin* (V).

Durch Formylierung der entsprechenden Diaminverbindung (IV → V). 10 g des reinen Diamins werden mit 20 g Ameisensäure ( $d = 1,22$ ) versetzt und 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird die Ameisensäure abdestilliert und der sirupartige Rückstand mit Wasser versetzt. Nach einigen Minuten krystallisiert die farblose Formylverbindung aus. Sie wird abgesaugt, mit etwas Wasser und Alkohol gewaschen und aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 60% der Theorie. Die Substanz ist in heissem Wasser und in Alkohol löslich. Sie schmilzt bei  $252^{\circ}$  unter Wasserdampfentwicklung, wobei eine Xanthinverbindung entsteht.

3,105 mg Subst. gaben  $0,577 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  ( $19^{\circ}$ , 755 mm)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$  Ber. N 21,53 Gef. N 21,21%

Aus Imino-violursäure (III → V). Man versetzt 30 g 1-Methyl-3-phenyl-4-imino-violursäure in einem Dreiliterkolben mit 300 g Ameisensäure und fügt allmählich 25 g Zinkstaub zu. Man erwärmt gelinde unter einem geräumigen Rückflusskühler. Sobald ein Sieden bemerkbar wird, stellt man die Flamme ab. Die Reaktion geht stürmisch weiter und ist mit vollständiger Entfärbung beendet. Man saugt die Lösung auf der Nutsche ab und wäscht mit Ameisensäure dreimal aus. Aus den vereinigten Filtraten wird die Ameisensäure auf dem Wasserbad, am besten unter vermindertem Druck, abdestilliert. Der sirupartige Rückstand wird wie in vorigem Beispiel aufgearbeitet. Ausbeute 70% der Theorie.

*1-Methyl-3-phenyl-xanthin* (VI).

Die Formyl-amidoverbindung wird in einer flachen Schale auf dem Ölbad oder in einem Trockenschrank auf  $260^{\circ}$  erhitzt und eine halbe Stunde bei dieser Temperatur gehalten. Das bräunliche Backprodukt wird in verdünnter Natronlauge gelöst, 2 Stunden stehen gelassen und dann von den mechanischen Verunreinigungen klar abfiltriert. Das 1-Methyl-3-phenyl-xanthin wird durch verdünnte Essigsäure ausgeschieden. Man krystallisiert aus 90-proz. Ameisensäure um, indem man Tierkohle als Entfärbungsmittel verwendet. Die so erhaltene Verbindung ist in heissem Wasser, Alkohol, Aceton, Äthylacetat etwas löslich, in heissem Eisessig und Ameisensäure sehr gut löslich. Ausbeute 60% der Theorie. Schmelzpunkt sehr hoch, bei  $310^{\circ}$  noch nicht geschmolzen.

2,848 mg Subst. gaben  $0,573 \text{ cm}^3 \text{ N}_2$  ( $20^{\circ}$ , 752 mm)

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$  Ber. N 23,14 Gef. N 22,77%

*1,7-Dimethyl-3-phenyl-xanthin* (VII).

24 g 1-Methyl-3-phenyl-xanthin werden in 40 g 10-proz. Natronlauge gelöst und mit 12,6 g Dimethylsulfat unter Schütteln versetzt. Nach 5-stündigem Stehen wird die ausgeschiedene Verbindung durch

Filtration von der Flüssigkeit getrennt, mit sehr verdünnter Natronlauge gewaschen und aus Eisessig umkrystallisiert. Die erhaltenen farblosen Krystalle sind in Wasser und Alkalien sehr schwer, in heissem Alkohol und in Eisessig leicht löslich. Smp. 305—310°.

	4,230 mg Subst. gaben 9,47 mg CO <sub>2</sub> und 1,94 mg H <sub>2</sub> O
	4,440 mg Subst. gaben 9,88 mg CO <sub>2</sub> und 2,01 mg H <sub>2</sub> O
	5,460 mg Subst. gaben 1,014 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (19°, 762 mm)
	5,470 mg Subst. gaben 1,009 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (14°, 742 mm)
C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	Ber. C 60,94                      N 4,69                      N 21,87%
	Gef. „ 61,05; 60,70            „ 5,13; 5,06            „ 21,76; 21,42%

*Konstitutionsbestimmung.*

*3-Phenyl-4,5-diamino-2,6-dioxy-pyrimidin (X).*

Man versetzt 10 g der 3-Phenyl-4-imino-violursäure (IX) mit einem kleinen Überschuss an starkem Ammoniak. Dann fügt man tropfenweise eine konzentrierte Natriumhydrosulfidlösung bis zur vollständigen Entfärbung zu. Der ausgeschiedene Niederschlag wird nach Abfiltrieren mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen. Zur Reinigung wird die Substanz mit konzentrierter Schwefelsäure oder Salzsäure tropfenweise versetzt. Die sich zunächst bildende Lösung erstarrt schliesslich zum schwefel- oder salzsauren Salz der Diaminbase. Diese Salze werden aus Alkohol mehrmals bis zur vollständigen Farblosigkeit umkrystallisiert; die freie Base wird aus konzentrierter wässriger Lösung ihrer Salze mit wenig Ammoniak ausgefällt und nach Abfiltrieren mit Wasser, Alkohol und Äther auf dem Filter gewaschen. Smp. 222° unter bei 206° beginnender Zersetzung. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser und Alkohol, leicht löslich in verdünnten Säuren unter Bildung der entsprechenden Salze.

	5,790 mg Subst. gaben 1,275 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (20°, 749 mm)
	5,580 mg Subst. gaben 1,225 cm <sup>3</sup> N <sub>2</sub> (19°, 749 mm).
C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub>	Ber. N 25,68            Gef. N 25,28; 25,29%

*3-Phenyl-4-amino-5-formylamido-2,6-dioxy-pyrimidin (XI).*

Diese Verbindung wurde direkt aus der entsprechenden Violursäure dargestellt (IX → XI). Man versetzt 10 g der 3-Phenyl-4-imino-violursäure mit 100 g konzentrierter Ameisensäure und fügt allmählich 8 g Zinkstaub zu. Man erwärmt gelinde unter dem Rückflusskühler. Sobald ein Sieden bemerkbar wird, stellt man die Flamme ab. Nach vollständiger Entfärbung ist die Reaktion zu Ende. Man saugt die Lösung auf der Nutsche ab und wäscht mit Ameisensäure dreimal aus. Aus den vereinigten Filtraten wird die Ameisensäure, am besten unter vermindertem Druck, abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt. Nach einigen Minuten krystallisiert die farblose Formylverbindung aus; sie wird abgesaugt

und durch Auskochen mit Wasser analysenrein erhalten. Die Verbindung ist in viel heissem Wasser löslich, schwer löslich in Alkohol, leicht in Ameisensäure und Essigsäure. Oberhalb 255° zersetzt sich die Verbindung, ohne ein Xanthinderivat zu bilden. In verdünnten Alkalien ist sie unter Bildung der entsprechenden Derivate leicht löslich.

5,480 mg Subst. gaben 1,044 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 762 mm)  
5,480 mg Subst. gaben 1,059 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 762 mm)  
C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>N<sub>4</sub> Ber. N 22,76 Gef. N 22,41; 22,72%

*Methylierung der 3-Phenyl-4-imino-barbitursäure (VIII → II).*

20 g 3-Phenyl-4-imino-barbitursäure (0,1 Mol) (VIII) werden in 40 g 10-proz. Natronlauge gelöst, mit 12,5 g Dimethylsulfat versetzt und einige Minuten geschüttelt. Das Gemisch erwärmt sich und erstarrt plötzlich zu einem krystallinen Brei. Man filtriert und krystallisiert aus heissem Wasser um. Die erhaltene Verbindung schmilzt bei 276° und ist mit der 1-Methyl-3-phenyl-4-imino-barbitursäure, die direkt aus Methyl-phenyl-harnstoff erhalten wurde, identisch. Das Gemisch der beiden Substanzen, die auf den zwei verschiedenen Wegen erhalten wurden, zeigt keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

*Methylierung des 3-Phenyl-4-amino-5-formylamido-2,6-dioxy-pyrimidin (XI → V).*

25 g 3-Phenyl-4-imino-5-formylamido-barbitursäure werden in 40 g 10-proz. Natronlauge gelöst, mit 12,5 g Dimethylsulfat versetzt und geschüttelt. Das Gemisch erwärmt sich und erstarrt zu einem Brei. Man filtriert und krystallisiert aus 70-proz. Alkohol um. Die Verbindung schmilzt bei 252° unter Wasserdampfentwicklung und ist mit dem 1-Methyl-3-phenyl-4-amino-5-formylamido-2,6-dioxy-pyrimidin identisch.

Warschau, Laboratorium Gebr. *Hepner*.

---