

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

III. Mitteilung ¹⁾: Methylierte 3-Phenyl-harnsäure

von B. Hepner und S. Frenkenberg ²⁾.

(27. II. 32.)

In der vorausgegangenen Mitteilung haben wir die Herstellung der methylierten 3-Phenyl-xanthine auf dem Wege der Orthokondensation der substituierten 4,5-Diamino-uracile (I, IV) mit Ameisensäure beschrieben.

Eine Orthokondensation der gleichen Diamino-uracile mit Harnstoff führte zu der bis jetzt noch nicht beschriebenen 3-Phenylharnsäure (III) und deren Methylderivaten (VI und VII), die sich als pharmakologisch interessante Verbindungen erwiesen.

Die Darstellung der im Pyrimidinkern substituierten Harnsäuren (III, VI) geschah auf dem Wege eines Imidazol-Ringschlusses der 4-Imido-pseudo-harnsäure. Diese Methode lehnt sich gleichzeitig an die *Fischer-Ach'sche*³⁾ und *Johnson'sche*⁴⁾ Harnsäure-Synthesen an, bietet jedoch vor diesen einen Vorteil; dem ersteren Verfahren gegenüber wegen der leichten Abspaltbarkeit von Ammoniak aus der Imido-pseudo-harnsäure, der *Johnson'schen* Methode gegenüber, die im Zusammenschmelzen des Diamins mit Harnstoff besteht, wegen der besseren Krystallisationsfähigkeit der Carbamide (II, V, XIII) im Vergleich zu den leicht oxydablen und schwer in reinem Zustand zu erhaltenden 4,5-Diamino-uracilen. Der Übergang der 4,5-Diamino-uracile (I \rightarrow II; IV \rightarrow V; XII \rightarrow XIII) in die entsprechende Imido-pseudo-harnsäuren erfolgt bei der Einwirkung von Kaliumcyanat auf die rohen salzsauren Diamine, wie sie sich bei der Reduktion der entsprechenden 4-Imido-violursäure mit Hydro-sulfit⁵⁾ bilden.

Durch Ammoniakabspaltung beim Erhitzen der trockenen Substanz wandeln sich die 4-Imido-pseudo-harnsäuren (V, XIII) in die entsprechenden Harnsäuren (VI, XIV) um.

Dieser Vorgang verläuft glatt bei den N,N'-disubstituierten Imido-pseudo-harnsäuren (V \rightarrow VI; XIII \rightarrow XIV). Die 1-Methyl-

¹⁾ II. Mitteilung: B. Hepner und S. Frenkenberg, Helv. 15, 350 (1932).

²⁾ Vorgetragen auf der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Ges. in Zürich am 27. II. 1932; veröffentlicht auf Beschluss des Redaktionskomitees.

³⁾ E. Fischer und L. Ach, B. 23, 2473 (1895); E. Fischer, B. 30, 559 (1897); Böhringer Söhne, D. R. P. 94283 (C. 1898, I, 229).

⁴⁾ T. B. Johnson und Johns, Am. Soc. 36, 549 (1914); E. Fischer, B. 47, 2612 (1914).

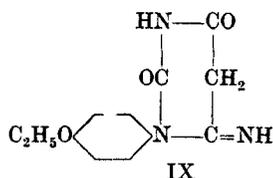
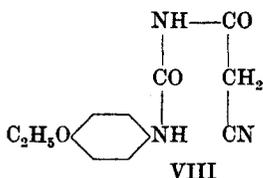
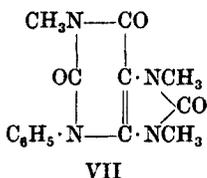
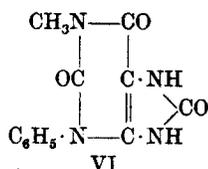
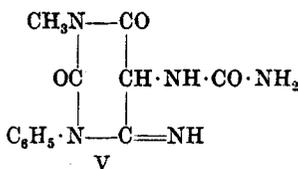
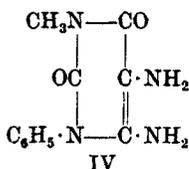
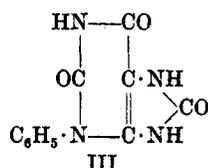
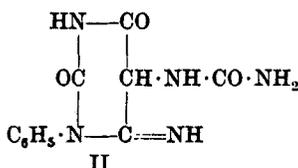
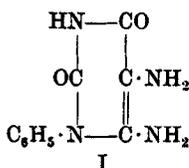
⁵⁾ B. Hepner und S. Frenkenberg, Helv. 15, 350 (1932).

3-phenylharnsäure (VI) und die 1-Methyl-3-p-äthoxyphenyl-harnsäure (XIV) konnten auf diese Weise hergestellt werden.

Ein anderes Verhalten zeigte die 3-Phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (II), die sich beim Erhitzen, ohne Harnsäure zu bilden, zersetzte. Die Umwandlung des Monosubstitutionsproduktes in die 3-Phenyl-harnsäure konnte jedoch glatt durchgeführt werden, wenn statt der freien Pseudosäure das entsprechende Natriumsalz, das sich beim Erhitzen in das Salz der 3-Phenyl-harnsäure (III) umwandelt, zur Anwendung kam.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass der Übergang der unsubstituierten 4-Imido-pseudo-harnsäure in die Harnsäure bereits von *Levene*¹⁾ und *W. Traube*²⁾ beobachtet wurde.

Durch Methylieren in alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat konnten aus der 3-Phenyl-harnsäure (III), sowie aus 1-Methyl-3-phenylharnsäure (VI) die 1,7,9-Trimethyl-3-phenyl-harnsäure (VII) und in analoger Weise aus 1-Methyl-3-p-äthoxyphenyl-harnsäure (XIV) die 1,7,9-Trimethyl-3-p-äthoxyphenyl-harnsäure (XV) erhalten werden.



Für die Gewinnung der zuletzt genannten beiden p-äthoxyphenyl-substituierten Harnsäuren musste zuerst das bis jetzt unbeschriebene Diamin hergestellt werden.

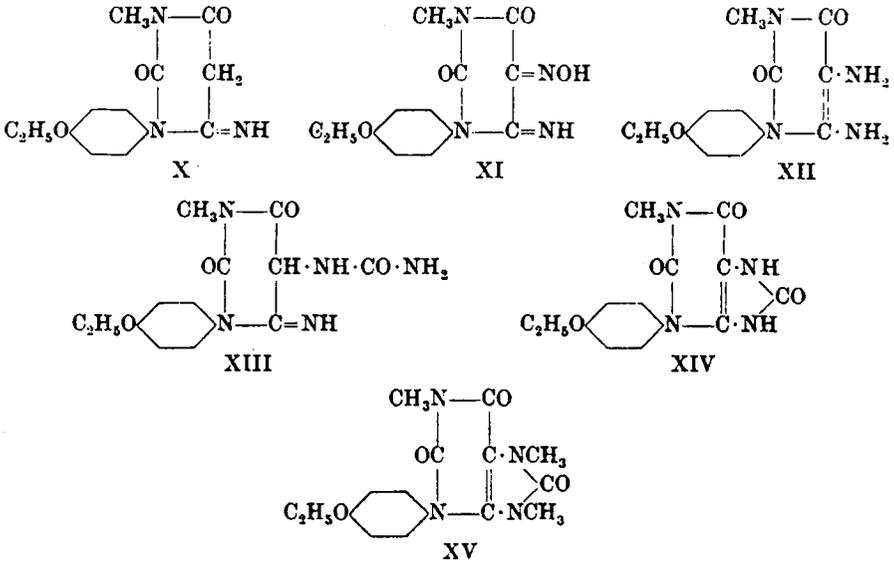
Die Synthese wurde analog der beschriebenen Darstellung von Phenyl-harnsäure durch Kondensation von p-Äthoxyphenyl-harnstoff mit cyanessigsäurem Natrium durchgeführt³⁾. Die Cyan-acetyl-

¹⁾ P. A. Levene und J. K. Senior, J. Biol. Chem. 25, 607, C. 1917, I, 324.

²⁾ W. Traube, A. 432, 266 (1923).

³⁾ B. Hepner und S. Frenkenberg, Helv. 15, 350 (1932).

verbindung (VIII) wurde mittels Alkali unter Ringschluss in die Imido-barbitursäure (IX) übergeführt, hierauf wurde mit Dimethylsulfat methyliert (X), dann nitrosiert (XI) und mittels Hydrosulfit zu dem 1-Methyl-3-p-äthoxyphenyl-4,5-diamino-uracil (XII) reduziert, das unter dem Einfluss von Kaliumcyanat in das entsprechende Carbamid (XIII) übergeht, aus dem schliesslich leicht die entsprechende Harnsäure (XIV) erhalten wird.



Beschreibung der Versuche.

3-Phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (II).

22 g (1 Mol) 3-Phenyl-4,5-diamino-uracil (I) werden in genügender Menge Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 10 g Kaliumcyanat in Wasser versetzt. Nach einer Stunde werden die abgeschiedenen Krystalle nach Filtration abgetrennt, mit wenig Wasser gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 90% der Theorie. Die so erhaltene 3-Phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure, aus Wasser umkrystallisiert, bildet prachtvolle, schneeweisse Krystalle, die sich bei 210—220° vollständig zersetzen. Diese Imido-pseudo-harnsäure besitzt amphoteren Charakter, ist leicht löslich in Säuren, Alkalien, heissem Wasser und Alkohol, dagegen schwer löslich in Benzol und Chloroform und krystallisiert aus Wasser mit zwei Mol H₂O.

4,100 mg Subst. gaben 0,800 cm³ N₂ (19°; 771 mm)
 C₁₁H₁₁O₃N₅ + 2 H₂O Ber. N 23,56 Gef. N 23,14%

1-Methyl-3-phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (V), in ähnlicher Weise aus dem 1-Methyl-3-phenyl-4,5-diamino-uracil er-

halten, bildet weisse, seidige Krystalle, die 1 Mol H_2O enthalten, in heissem Wasser und Alkohol leicht, dagegen in Benzol, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff schwer löslich sind. Diese Base besitzt keinen amphoteren Charakter und ist in Säuren unter Bildung der entsprechenden Salze löslich. Ohne zu schmelzen, beginnt sie bei 230° sich zu zersetzen; unter Abspaltung von Ammoniak geht sie in die entsprechende Harnsäure über.

5,640 mg Subst. gaben $1,127\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (18° ; 759 mm)
 $C_{12}H_{13}O_3N_5 + H_2O$ Ber. N 23,89 Gef. N 23,40%

3-Phenyl-harnsäure (III).

20 g 3-Phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (II) werden mit 10 g Natriumcarbonat innig vermischt, mit Wasser befeuchtet und dann als Natriumsalz bei 220° in einem Trockenschrank oder auf dem Ölbad so lange erwärmt, als noch Ammoniak entweicht. Die Substanz wird in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle einige Minuten gelinde erwärmt und filtriert. Mittels Essigsäure wird die 3-Phenyl-harnsäure in Form eines gelartigen Niederschlages gefällt. Der Niederschlag wird durch Kochen filtrierbar gemacht, gekühlt, auf der Nutsche abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Umkrystallisieren geschieht am besten aus wässrigem Alkohol oder Eisessig. Die in Form einer Gallerte ausgeschiedene Verbindung stellt in trockener Form ein gelblichweisses Pulver vor, das sich bei $270\text{--}300^\circ$ vollständig zersetzt. In kaltem Wasser ist die Verbindung schwer, in heissem Alkohol und in Eisessig leicht löslich. Sie krystallisiert mit 1 Mol Krystallwasser. In Alkalien löst sich die Säure unter Bildung der entsprechenden Salze.

5,490 mg Subst. gaben $0,470\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (15° , 759 mm)
 5,380 mg Subst. gaben $0,980\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (15° , 737 mm)
 $C_{11}H_9O_3N_4 + H_2O$ Ber. N 21,37 Gef. N 20,91; 20,94%

1-Methyl-3-phenyl-harnsäure (VI).

Die 1-Methyl-3-phenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (V) wird so lange im Öl- oder Luftbad bei $210\text{--}230^\circ$ erwärmt, als noch Ammoniak entweicht. Dann wird der gelb gefärbte Rückstand mit wenig Natronlauge aufgenommen, filtriert und die freie 1-Methyl-3-phenyl-harnsäure mit verdünnter Essigsäure ausgeschieden. Ausbeute 90% der Theorie. Zur Reinigung wird die Substanz in heisser 70-proz. Essigsäure gelöst, mit Tierkohle entfärbt, heiss filtriert und zur Krystallisation weggestellt. Die so gereinigte Verbindung bildet weiche, gelblichweisse Nadeln, die im Wasser schwer, in heissem Alkohol leichter, in heissem Eisessig sehr leicht löslich sind. In wässrigen Alkalien ist die Säure unter Bildung der entsprechenden Salze löslich. Die schwerschmelzbare Verbindung ist bei 340° noch nicht geschmolzen.

5,520 mg Subst. gaben $1,039\text{ cm}^3\text{ N}_2$ (20° , 757 mm)
 $C_{12}H_{10}O_3N_4$ Ber. N 21,70 Gef. N 21,34%

1,7,9-Trimethyl-3-phenyl-harnsäure (VII).

25 g (1 Mol) 1-Methyl-3-phenyl-harnsäure werden in 80 cm³ 10-proz. Natronlauge (2 Mol) gelöst, mit 25 g Dimethylsulfat (2 Mol) versetzt und einige Minuten geschüttelt. Nach Selbsterwärmung erstarrt das Gemisch plötzlich zu einem weissen Krystallbrei. Nach einer Stunde wird die 1,7,9-Trimethyl-3-phenyl-harnsäure abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisiert. Ausbeute 90% der Theorie. Smp. 229°. Die Verbindung löst sich leicht in heissem Wasser und in Alkohol, auch in Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und in Natriumbenzoat- und Natriumsalicylatlösungen.

5,780 mg Subst. gaben 0,940 cm³ N₂ (18°, 759 mm)
 C₁₄H₁₄O₃N₄ Ber. N 19,58 Gef. N 19,49%

Die Verbindung wurde in ähnlicher Weise aus der Verbindung III mittels 3 Mol Natronlauge und 3 Mol Dimethylsulfat erhalten.

Cyanacetyl-äthoxyphenyl-harnstoff (VIII).

11 g cyanessigsäures Natrium (1 Mol) werden mit 12 g Eisessig, 5 g Essigsäure-anhydrid und 3,8 g Phosphoroxychlorid versetzt. Dann fügt man 18 g Äthoxyphenyl-harnstoff und noch 10 g Essigsäure-anhydrid hinzu und erwärmt 2 Stunden auf dem Wasserbad auf 70°. Das Gemisch wird zuerst flüssig und erstarrt schliesslich zu einer Krystallmasse. Diese wird nach dreimaligem Auskochen mit viel heissem Wasser aschenfrei und analysenrein. Smp. 228° unter Zersetzung, sehr schwer löslich in Wasser, Alkohol und anderen organischen Lösungsmitteln.

5,600 mg Subst. gaben 0,833 cm³ N₂ (20°, 747 mm)
 6,120 mg Subst. gaben 0,901 cm³ N₂ (22°, 759 mm)
 C₁₂H₁₃O₃N₃ Ber. N 17,07 Gef. N 17,03; 17,01%

3-Äthoxyphenyl-4-imido-barbitursäure (IX).

Man löst Cyanacetyl-äthoxy-phenylharnstoff in einer genügenden Menge 30-proz. Natronlauge, filtriert die abgekühlte Lösung und scheidet die freie 3-Äthoxyphenyl-4-imido-barbitursäure mit verdünnter Essigsäure ab. Man erwärmt hierauf zum Sieden und filtriert nach dem Abkühlen auf der Nutsche. Das weisse Pulver wird zweimal mit Wasser ausgekocht und auf diese Weise analysenrein erhalten. Die Verbindung schmilzt bei 295—300° unter Zersetzung. Sie ist schwer löslich in den meisten Lösungsmitteln, etwas löslich in heissem Wasser, in warmen Alkalien löslich unter Bildung der entsprechenden Salze. Mit salpetriger Säure gibt sie eine rote Isosnitrosoreaktion. Ausbeute 85% der Theorie.

4,620 mg Subst. gaben 9,870 mg CO₂ und 2,190 mg H₂O
 C₁₂H₁₃O₃N₃ Ber. C 58,30 H 5,28%
 Gef. „ 58,25 „ 5,27%

1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-barbitursäure (X).

10 g 3-Äthoxyphenyl-4-imido-barbitursäure werden in 50 g warmer 10-proz. Natronlauge gelöst, dann mit 15 g Dimethylsulfat versetzt und bis zur neutralen Reaktion geschüttelt. Die ausgeschiedenen Krystalle werden abgesaugt, mit verdünntem Ammoniak ausgewaschen und mit Wasser unter Zusatz von wenig Ammoniak ausgekocht. Die aus Alkohol umkrystallisierte Verbindung schmilzt bei 211°. Sie ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in heissem Alkohol und in Eisessig. Mit salpetriger Säure erhitzt, gibt sie eine bläulich-rote Isonitrosoreaktion. Ausbeute 80% der Theorie.

4,200 mg Subst. gaben 0,878 cm³ N₂ (19°, 761 mm)
 5,110 mg Subst. gaben 0,685 cm³ N₂ (18°, 762 mm)
 C₁₃H₁₅O₃N₃ Ber. N 16,09 Gef. N 16,11; 15,80%

1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-violursäure (XI).

26,1 g (1 Mol) 1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-barbitursäure werden mit 500 g 5-proz. Essigsäure versetzt und auf 80° erhitzt, worauf dem Gemisch eine konz. Lösung von 7 g Natriumnitrit zugefügt wird. Es tritt eine intensiv rot-violette Färbung auf. Nach einstündigem Erhitzen ist die Reaktion zu Ende. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und die bläulichrote 1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-violursäure in analysenreiner Form erhalten. Ausbeute 90% der Theorie. Die neue Verbindung schmilzt bei 235° unter vollständiger Zersetzung; sie ist schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Eisessig. In Alkalien löst sie sich unter Bildung der entsprechenden Salze. Beim Erhitzen der Substanz schlägt die rote Farbe der Krystalle nach rot-violett um, nach dem Erkalten stellt sich aber die frühere rote Farbe sofort wieder ein.

3,111 mg Subst. gaben 0,510 cm³ N₂ (22°, 765 mm)
 C₁₃H₁₄O₄N₄ Ber. N 19,31 Gef. N 19,08%

1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4,5-diamino-uracil (XII).

27,4 g (1 Mol) der 1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-violursäure werden in 100 cm³ konz. Ammoniak gelöst und mit einer Lösung von 50 g Natriumhydrosulfit in Wasser versetzt. Das Gemisch erwärmt sich und wird nach einiger Zeit vollständig entfärbt. Der ausgeschiedene krystallinische Niederschlag wird abgetrennt und mit Wasser ausgewaschen. Ausbeute 80% der Theorie. Man krystallisiert aus Wasser um und erhält das 1-Methyl-3-phenyl-4,5-diamino-uracil in Form gelblichweisser Blättchen, die in heissem Wasser löslich sind. In Säuren löst sich die Base unter Bildung der entsprechenden Salze. Schmelzpunkt 210°.

2,700 mg Subst. gaben 0,473 cm³ N₂ (20°, 762 mm)
 C₁₃H₁₆O₃N₄ Ber. N 20,29 Gef. N 20,01%

1-Methyl-3-äthoxyphenyl-4-imido-pseudo-harnsäure (XIII).

Diese Verbindung wurde aus der Verbindung XII in ähnlicher Weise wie die Verbindung II und V erhalten. Aus Wasser umkrystallisiert, bildet sie weisse schöne Krystalle, die 1 Mol Krystallwasser enthalten, bei 210—230° Ammoniak abspalten und in die entsprechende Harnsäure übergehen.

4,600 mg Subst. gaben 0,817 cm³ N₂ (19°, 762 mm)
 C₁₄H₁₇O₄N₅ + H₂O Ber. N 20,79 Gef. N 20,80%

1-Methyl-3-äthoxyphenyl-harnsäure (XIV).

Diese Verbindung wurde in ähnlicher Weise aus der Verbindung XIII wie die Verbindung VI erhalten. Weisse voluminöse Krystalle, die in Wasser und Alkohol schwer, dagegen in heissem Eisessig leicht löslich sind. Die Verbindung ist bei 310° noch nicht geschmolzen. In Alkalien ist sie leicht löslich unter Bildung der entsprechenden Salze.

2,489 mg Subst. gaben 0,401 cm³ N₂ (24°, 767 mm)
 C₁₄H₁₄O₄N₄ Ber. N 18,54 Gef. N 18,69%

1,7,9-Trimethyl-3-äthoxyphenyl-harnsäure (XV).

Diese Verbindung wurde aus der Verbindung XIV in ähnlicher Weise wie die Verbindung VII erhalten. Aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, schmilzt sie bei 241°. Sie ist leicht löslich in heissem Wasser, Alkohol, Eisessig, löslich in Benzol, Chloroform, wässrigem Natriumalicylat und Natriumbenzoat. Sie zeigt keinen Säurecharakter mehr.

4,240 mg Subst. gaben 9,01 mg CO₂ und 2,09 mg H₂O
 2,486 mg Subst. gaben 0,353 cm³ N₂ (23°, 767 mm)
 C₁₆H₁₈O₄N₄ Ber. C 58,18 H 5,46 N 17,07%
 Gef. „ 57,95 „ 5,51 „ 16,51%

Warschau, Laboratorium Gebr. *Hepner*.