

Eberhard Bühler*) und Wolfgang Pfeiderer

Purine, VI¹⁾

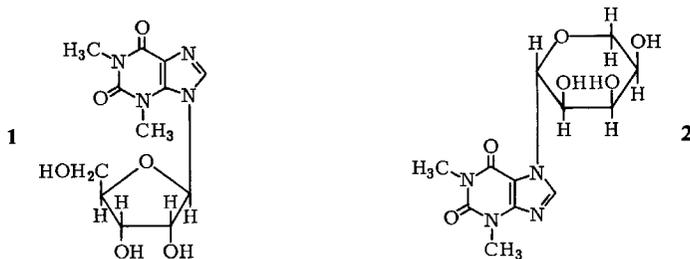
Über die Synthese des 9-β-D-Glucopyranosyl-theophyllins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 2. August 1966)

Ausgehend von 5-Nitro-4-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosylamino]-1,3-dimethyluracil (4) wird die Synthese des 9-β-D-Glucopyranosyl-theophyllins (12) auf eindeutigen Wege beschrieben. Sterische Faktoren spielen beim Imidazolringschluß eine entscheidende Rolle.

Mit der erfolgreichen nucleophilen Substitution des Halogenatoms in 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen durch 1-Amino-zucker^{2,3)} eröffnet sich erstmals auch ein eindeutiger Syntheseweg für die Darstellung von Theophyllin-*N*-9-glykosiden. Die Bedeutung derartiger *N*-Glykoside offenbart sich in erster Linie in der Tatsache, daß die Existenz des 1,3-Dimethyl-xanthosins (1) (9-β-D-Ribofuranosyl-theophyllin), dem bei der klassischen Strukturaufklärung der natürlichen Purinnucleoside eine zentrale Position eingeräumt wurde, auf Grund der sich zum Teil widersprechenden und wenig übereinstimmenden Angaben in der Literatur als sehr zweifelhaft angesehen werden muß.



Levene⁴⁾ war als erster davon überzeugt, bei der Diazomethan-methylierung von Xanthosin das 1,3-Dimethyl-Derivat erhalten zu haben, wodurch er dann die Stellungen 1 und 3 als mögliche Bindungspositionen für den Riboserest am Aglykon ausschließen konnte. Ferner hielt er das aus Theophyllin-Silber und Acetobromribose dargestellte synthetische „Theophyllin-ribosid“⁵⁾ auf Grund eines Vergleiches der optischen Drehungen und der Geschwin-

*) Teil der Dissertat. E. Bühler, Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

1) V. Mittel.: G. Nübel und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 98, 1060 (1965).

2) E. Bühler und W. Pfeiderer, Tetrahedron Letters [London] 1964, 3007.

3) W. Pfeiderer und E. Bühler, Chem. Ber. 99, 3022 (1966).

4) P. A. Levene, J. biol. Chemistry 55, 437 (1923).

5) P. A. Levene und H. Sobotka, J. biol. Chemistry 65, 463 (1925).

digkeiten der sauren Hydrolyse des Kohlenhydratrestes für mit **1** identisch. Erst *Gulland*⁶⁾ konnte zeigen, daß beide Produkte nicht identisch waren, da das Syntheseprodukt auf Grund der Pyranose-Struktur der bei der Glykosidierung verwendeten Triacetyl-brom-ribose und einer auf einem Spektrenvergleich basierenden Konstitutionsermittlung als 7- β -D-Ribopyranosyl-theophyllin (**2**) zu formulieren ist. Die Nacharbeitung⁶⁾ des Methylierungsversuches von *Levene* schließlich lehrte, daß ein komplex zusammengesetztes Reaktionsgemisch entsteht, das kein oder nur minimale Mengen an **1** enthalten kann, da bei der sauren Hydrolyse das erwartete Theophyllin mit den damaligen Methoden nicht gefunden werden konnte.

Betrachtet man ferner die Methylierungen des 2'.3'.5'-Triacetyl-xanthosins mit Diazomethan⁷⁾ bzw. des Xanthosins mit Dimethylsulfat/Alkali⁸⁾, so stellt man einmal mehr an Hand des Fehlens von Theophyllin in den papierchromatographisch untersuchten sauren Hydrolysaten der Reaktionsprodukte und zum anderen auf Grund der bevorzugten Quartärisierungsreaktion am N-7-Atom^{9,10)} fest, daß sich auch hier die experimentellen Befunde über die Entstehung von **1** nicht aufrechterhalten lassen.

Erst in jüngster Zeit ließ sich das vielgesuchte 1,3-Dimethyl-xanthosin (**1**)¹¹⁾ durch fraktionierte Kristallisation aus dem *Leveneschen* Rohprodukt⁴⁾ in 3-proz. Ausbeute in reiner Form isolieren.

Unseren eigenen Untersuchungen¹²⁾ dagegen lag der Gedanke einer Synthese eines Theophyllin-N-9-glykosids auf einem eindeutigen Wege zugrunde. Als Ausgangsprodukte boten sich 5-Nitro-4- β -D-glucopyranosylamino-1,3-dimethyl-uracil (**3**) und sein 2'.3'.4'.6'-Tetra-O-acetyl-Derivat (**4**)³⁾, die aus 4-Chlor-5-nitro-1,3-dimethyl-uracil und 1-Amino- β -D-glucopyranose bzw. 1-Amino-2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranose in guten Ausbeuten zugänglich sind, an.

Der Versuch, **3** katalytisch mit PtO₂/H₂ zu reduzieren, führte zu einem zunächst völlig überraschenden Ergebnis, als nämlich nicht das erwartete, gegen Luftoxydation relativ instabile 5-Amino-4- β -D-glucopyranosylamino-1,3-dimethyl-uracil (**6**), sondern das stabile 8-[1,2,3,4,5-Pentahydroxy-D-gluco-pentyl]-theophyllin (**14**) in 64-proz. Ausbeute erhalten wurde. Seine Struktur konnte durch Vergleich mit authentischer Substanz¹³⁾, die durch Kondensation von 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil mit Gluconsäure zugänglich ist, gesichert werden. Da bei der Reduktion von **3** der Wasserstoffverbrauch nicht 3, sondern nur 2,3 Mol betrug, halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß in den Mechanismus der Bildung von **14** ein Gleichgewicht zwischen **6** und seiner ringoffenen Schiffschen Basen-Form **11**, an deren Azomethin-gruppe dann die nucleophile Addition der 5-Aminogruppe zu **15** mit nachfolgender Dehydrierung erfolgen kann, eingeschlossen ist.

Bei der Hydrierung von **4** ließ die nahezu berechnete Wasserstoffaufnahme erkennen, daß das in Reinsubstanz nicht isolierbare 5-Amino-4-[2'.3'.4'.6'-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosylamino]-1,3-dimethyl-uracil (**7**) auf Grund der erhöhten

6) *J. M. Gulland, E. R. Holiday und T. F. Macrae*, J. chem. Soc. [London] **1934**, 1639.

7) *H. Bredereck*, Chem. Ber. **80**, 401 (1947).

8) *H. Bredereck, H. Haas und A. Martini*, Chem. Ber. **81**, 307 (1948).

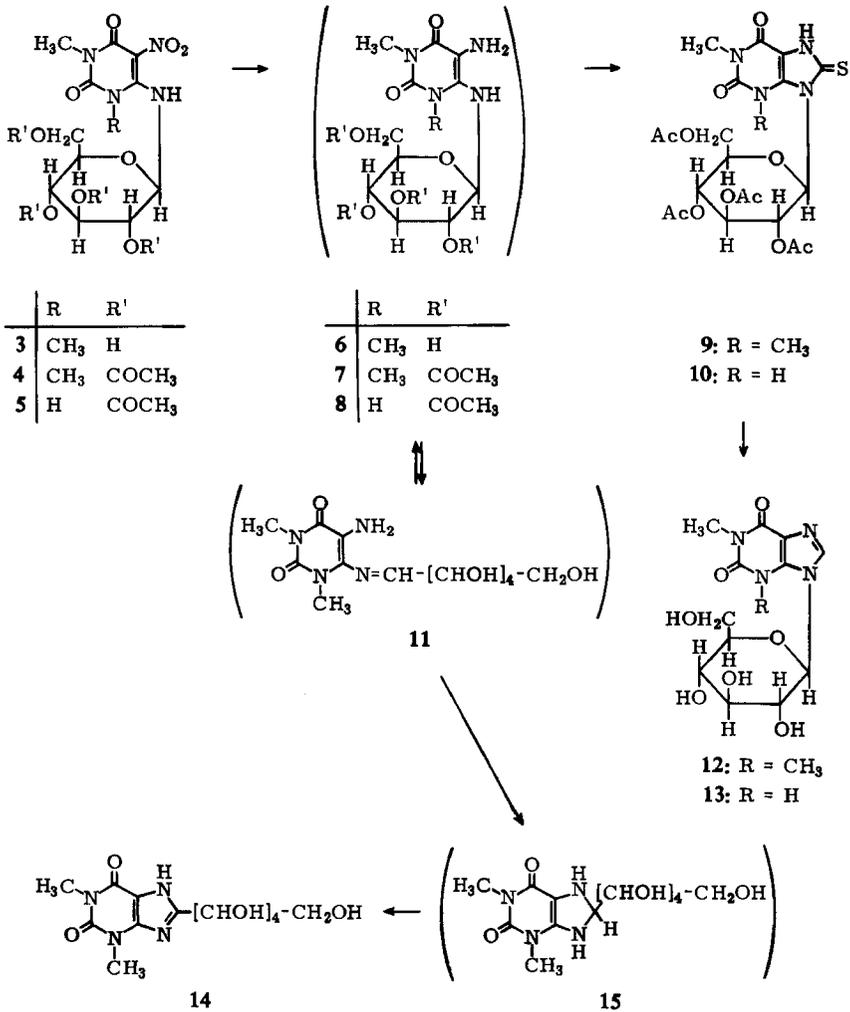
9) *J. W. Jones und R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 193 (1963).

10) *L. B. Townsend und R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. **85**, 242 (1963).

11) *A. D. Broom und R. K. Robins*, J. Heterocyclic Chem. **2**, 108 (1965).

12) *E. Bühler und W. Pfeleiderer*, Angew. Chem. **76**, 713 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 638 (1964).

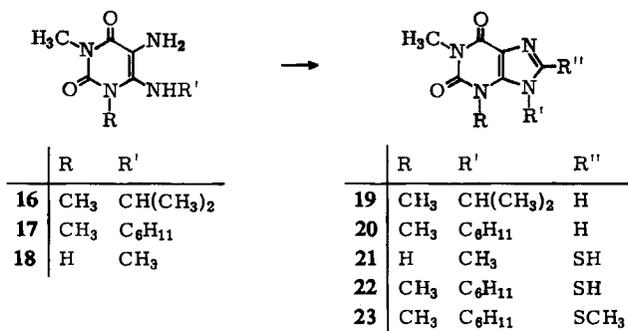
13) *J. Satoda, T. Fufuki, Y. Matsuo und H. Okumura*, Yakugaku Kenkyu **28**, 621 (1956).



Stabilität des acetylierten Pyranoserings weit weniger zur Selbstkondensation neigt als 6. Trotzdem gelang es aber nicht, in 7 durch die üblichen Cyclisierungsmittel wie Orthoameisensäureester/Acetanhydrid oder Dimethylformamid-diäthylacetal in Dimethylformamid bzw. Pyridin einen direkten Imidazolringschluß zum Theophyllin-9-glucosid zu erzwingen.

Da offensichtlich ein sterischer Effekt für die mangelnde Cyclisierungsneigung verantwortlich ist, haben wir zunächst an Hand verschiedener Modellsubstanzen nach einer Möglichkeit und den günstigsten Bedingungen für einen Ringschluß gesucht.

5-Amino-4-isopropylamino- (16) und 5-Amino-4-cyclohexylamino-1.3-dimethyluracil (17) lassen sich mittels Orthoameisensäureester/Acetanhydrid wohl noch in minimaler Ausbeute in 9-Isopropyl- (19) und 9-Cyclohexyl-theophyllin (20) überführen,



jedoch mußte die Cyclisierung mit CS₂ in Pyridin, wie das Beispiel des 5-Amino-4-methylamino-1-methyl-uracils (**18**) zunächst lehrte, erfolgversprechender sein. Da **17** schließlich nach 10stdg. Kochen die 1.3-Dimethyl-9-cyclohexyl-8-thio-harnsäure (**22**) in 56-proz. Reinausbeute lieferte, die sowohl ihrerseits als auch in Form des 8-Methylmercapto-Derivates (**23**) durch Raney-Nickel zu **20** entschweifelt werden konnte, war die richtige Basis für die angestrebten Cyclisierungen gefunden.

Tatsächlich gelang es auch, das bei der katalytischen Reduktion von **4** anfallende Reaktionsprodukt (**7**) mit CS₂ in Pyridin durch mehrstündiges Kochen in 10-proz. Ausbeute zu der 1.3-Dimethyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl]-8-thio-harnsäure (**9**) zu kondensieren. Die Gegenwart der 3-Methylgruppe wirkt sich dabei, wie man an der minimalen Ausbeute sieht, immer noch stark reaktionshindernd aus. Das Reduktionsprodukt von **5**, das am N-3-Atom unsubstituierte Uracil-Derivat **8**, lieferte unter gleichen Cyclisierungsbedingungen in 5facher Roh- bzw. 3facher Reinausbeute 1-Methyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glucopyranosyl]-8-thio-harnsäure (**10**). Die Raney-Nickel-Entschwefelung von **9** und **10** bereitet keine Schwierigkeiten und führte nach Entacetylierung der Reaktionsprodukte mittels methanolischem Ammoniak zu 1.3-Dimethyl- (**12**) bzw. 1-Methyl-9-β-D-glucopyranosyl-xanthin (**13**).

Die Synthese des ersten Vertreters eines definierten Theophyllin-*N*-9-glykosids auf eindeutigen Wege ist insofern auch bedeutsam, als es bei der Direktglykosidierung des Theophyllins weder nach den auf *Fischer* und *Helferich*¹⁴⁾ zurückgehenden Schwermetall-Methoden¹⁵⁾ noch nach der neuerdings praktizierten Schmelzkondensation¹⁶⁾ gelingt, den Kohlenhydratrest in die Position 9 einzuführen. Infolge der sterischen Abschirmung des N-9-Atoms durch die 3-Methylgruppe wirkt sie sehr stark reaktionsbestimmend und dirigiert den eintretenden Substituenten bei Glykosidierungen ausschließlich und bei den sehr zahlreich bekanntgewordenen Alkylierungen überwiegend in Stellung 7.

¹⁴⁾ *E. Fischer* und *B. Helferich*, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

¹⁵⁾ *J. A. Montgomery* und *H. J. Thomas*, Advances Carbohydrate Chem. **17**, 301 (1962); *A. M. Michelson*, The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, S. 52, Academic Press Inc., New York 1963; *J. A. Montgomery* und *H. J. Thomas*, J. org. Chemistry **31**, 1411 (1966).

¹⁶⁾ *Y. Ishido* und *T. Sato*, Bull. chem. Soc. (Japan) **34**, 1347 (1961); *T. Sato*, *T. Simadate* und *Y. Ishido*, J. chem. Soc. Japan, pure chem. Sect. **81**, 1440; 1442 (1960); *T. Simadate*, *ibid.* **82**, 1268; 1270 (1961).

Physikalische Konstanten von Xanthin-Derivaten

	pK_a -Wert in Wasser 20°	λ_{max} (m μ)	UV-Absorptionen $\log \epsilon_{max}$	pH-Wert	Molekül- art*)	spezif. Drehwerte**) [α] ₅₄₆ Temp., Lsgs.-mittel (g/100 ccm)	R_D - Werte***)
1.9-Dimethyl-8-thio- harnsäure (21)	4.66 ± 0.1 9.57 ± 0.03	260 302 238 262 306 223 266 300	4.22 4.53 4.20 4.12 4.29 4.27 4.18 4.16	2.0 7.0 13.0	0 — —		
1.3-Dimethyl-9-cyclo- hexyl-8-thio-harnsäure (22)		278 312	4.02 4.03	Methanol	0		0.86 (A) 0.62 (B) 0.46 (C) 0.51 (D)
1.3-Dimethyl-9-cyclo- hexyl-8-methylmer- capto-xanthin (23)		263 283	4.10 4.08	Methanol	0		0.86 (A) 0.71 (B) 0.48 (C) 0.56 (D)
1-Methyl-9-[2',3',4',6'- tetra-O-acetyl- β -D- glucopyranosyl]-8- thio-harnsäure (10)	3.80 ± 0.1 8.28 ± 0.09	[282] 303 282 [302] 279 [298]	[4.15] 4.29 4.00 4.23 [4.17] 4.26 [4.16]	2.0 6.0 12.0	0 — —	+2.2° +2.2° 30°, CHCl ₃ (0.910)	0.87 (A) 0.61 (B) 0.77 (C) 0.71 (D)
1.3-Dimethyl-9- [2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl]-8- thio-harnsäure (9)		287 [310]	4.17 [4.01]	Methanol	0	+32.8° +37.5° 29°, CHCl ₃ (1.104)	0.86 (A) 0.66 (B) 0.72 (C) 0.70 (D)

1,9-Dimethyl-xanthin ¹⁷⁾	5.99 ± 0.04	238 263 248 276	3.82 3.98 3.94 3.95	3.0 9.0	0 —		
1-Methyl-9-β-D-glucopyranosyl-xanthin (13)	5.22 ± 0.1	235 261 248 273	3.82 3.92 3.97 3.92	3.0 8.0	0 —	+164° 27°, H ₂ O (1.136)	0.22 (A) 0.34 (B) 0.73 (C) 0.85 (D)
9-Methyl-theophyllin ¹⁷⁾		237 268	3.92 4.00	6.0	0		0.63 (A) 0.63 (B) 0.79 (C) 0.78 (D)
9-Isopropyl-theophyllin (19)		241 268	3.84 3.96	7.0	0		0.73 (A) 0.69 (B) 0.69 (C) 0.70 (D)
9-Cyclohexyl-theophyllin (20)		243 268	3.87 3.99	7.0	0		0.21 (A) 0.48 (B) 0.74 (C) 0.78 (D)
1,3-Dimethyl-9-β-D-glucopyranosyl-xanthin (12)		238 266	3.97 3.97	7.0	0	-42° 24°, H ₂ O (0.356)	
7-Methyl-theophyllin (Coffein) ¹⁷⁾		272	4.02	6.0	0		

* 0 = Neutramolekül; -- = Monoanion; --- = Dianion.

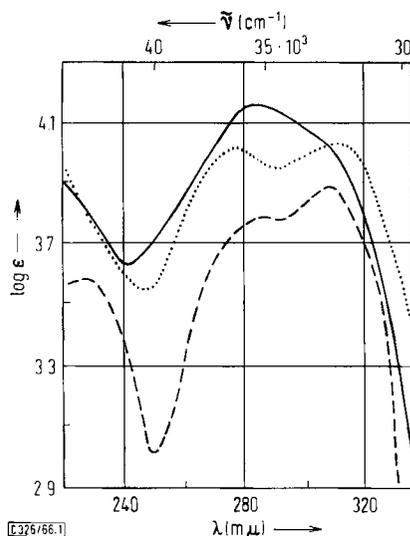
** Bestimmung mit lichtelektrischem Präzisionspolarimeter 0.005° der Firma Carl Zeiss.

*** (A) n-Butanol/5 n CH₃CO₂H (2:1), (B) n-Propanol/1-proz. NH₃ (2:1), (C) 4-proz. Natriumcitrat, (D) 3-proz. Ammoniumchlorid. Absteigende Methode auf Schleicher und Schüll Papier 2043 mg. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge λ = 254 mμ erscheinen die Substanzen als Absorptionsflecke. Die Vergleichssubstanz 7-Hydroxy-1,3,6-trimethylxanthin zeigte dabei folgende R_F-Werte: 0.70 (A); 0.50 (B); 0.50 (C); 0.60 (D).

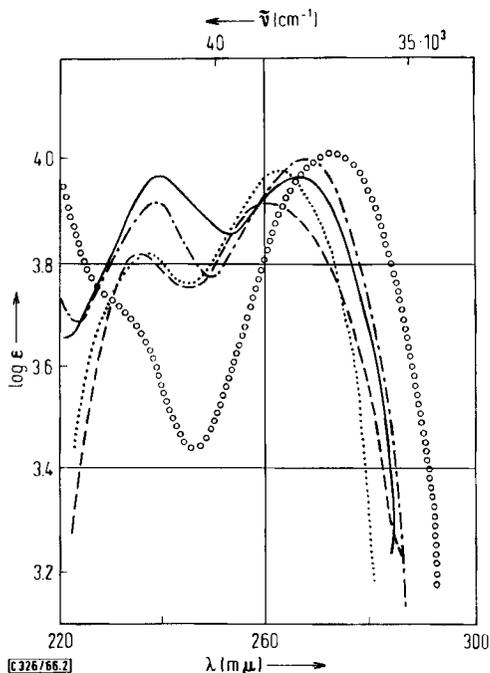
[] Schulter.

¹⁷⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. **647**, 155 (1961).

Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren von 1.3-Dimethyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl]- (9) ———, 1-Methyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-gluco-pyrano-syl]- (10) - - - und 1.3-Dimethyl-9-cyclohexyl-8-thio-harnsäure (22) in Methanol



Die räumliche Nähe der beiden Substituenten am N-3- und N-9-Atom ließ ferner erwarten, daß 12 unter einer gewissen sterischen Spannung steht. Dies konnte durch zeitliche papierchromatographische Verfolgung der sauren Hydrolyse bestätigt wer-



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von 1.3-Dimethyl-9- β -*D*-glucopyranosyl-xanthin (12) (pH 7.0) ———, 1-Methyl-9- β -*D*-glucopyranosyl-xanthin (13) (pH 3.0) - - -, 1.9-Dimethyl-xanthin (pH 3.0) , 9-Methyl-theophyllin (pH 6.0) - · - · und Coffein (pH 6.0) ○ ○ ○

den. Während das Theophyllin-*N*-7-glucosid, in 1*n* HCl im siedenden Wasserbad erhitzt, erst nach 2.5 Stdn. und **13** nach 1 Stunde gespalten wird, ist bei **12** die völlige Hydrolyse zu Theophyllin und *D*-Glucose bereits nach 15 Min. beendet. Zur weiteren Charakterisierung der neu dargestellten Substanzen wurden noch verschiedene physikalische Konstanten bestimmt (Tab. S. 496).

Die Gegenüberstellung der UV-Absorptionsspektren von **9**, **10** und **22** läßt analoge Strukturen (Abbild. 1) erkennen und der Vergleich der Neutralkomplexe des 1-Methyl- (**13**) und 1,3-Dimethyl-9- β -*D*-glucopyranosyl-xanthins (**12**) mit 1,9-Dimethyl-xanthin und 9-Methyl-theophyllin einerseits bzw. Coffein andererseits (Abbild. 2) bestätigt an Hand der übereinstimmenden Kurvenverläufe der ersten vier Verbindungen die, auch in typisch zweibandigen Spektren zum Ausdruck kommende, N-9-Substitution¹⁷⁾.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Research Corporation, New York, recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

1,3-Dimethyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl]-8-thio-harnsäure (**9**): 2.5 g 5-Nitro-4-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosylamino]-1,3-dimethyl-uracil (**4**)³⁾ werden in 70 ccm Methanol mit frisch bereitetem Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wird abgesaugt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Der glasige Rückstand wird mit 50 ccm absol. Pyridin und 20 ccm absol. CS₂ versetzt und dann im Glycerinbad (100°) 9.5 Stdn. unter Rückfluß (Feuchtigkeitsausschluß) erhitzt. Man engt zur Trockne ein, versetzt mit wenig Äthanol, bis Lösung eingetreten ist, und engt dann im Rotationsverdampfer bei Raumtemp. bis zur beginnenden Kristallisation ein. Nach Kühlen über Nacht wird scharf abgesaugt und im Exsikkator getrocknet. Ausb. 0.25 g farblose, chromatographisch reine Kristalle vom Schmp. 161—164°. Für die Analyse wurde aus 14 Tln. Wasser/Äthanol (4:1) umkristallisiert: 0.12 g vom Schmp. 163—166°.

C₂₁H₂₆N₄O₁₁S (542.5) Ber. C 46.49 H 4.84 N 10.33 S 5.91
Gef. C 46.69 H 5.04 N 10.49 S 5.88

1-Methyl-9-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosyl]-8-thio-harnsäure (**10**): 2.0 g 5-Nitro-4-[2'.3'.4'.6'-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glucopyranosylamino]-1-methyl-uracil (**5**)³⁾ werden in 70 ccm Methanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach Absaugen des Katalysators wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand in 50 ccm absol. Pyridin und 20 ccm absol. CS₂ 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt erneut zur Trockne ein, nimmt in absol. Äthanol auf und engt im Rotationsverdampfer nach Zugabe von 1 ccm Eisessig bis zur beginnenden Kristallisation ein. Nach Kühlen über Nacht wird der farblose Niederschlag abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet (1.1 g). Aus 25 ccm Äthanol Ausb. 0.6 g vom Schmp. ab 180° (Zers.).

C₂₀H₂₄N₄O₁₁S (528.5) Ber. C 45.44 H 4.58 N 10.60 S 6.07
Gef. C 44.65 H 4.81 N 10.60 S 6.34

1,3-Dimethyl-9- β -*D*-glucopyranosyl-xanthin (**12**): 1.0 g **9** wird mit 10 g äthanolfeuchtem Raney-Nickel unter Rühren in 100 ccm absol. Äthanol 50 Min. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß ab, wäscht das Raney-Nickel noch 3 mal mit je 80 ccm heißem absol. Äthanol aus und dampft dann die vereinigten Filtrate i. Vak. zur Trockne ein. Der Rückstand

wird mit *ammoniakalischem Methanol* (bei 0° gesättigt) versetzt und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Es scheidet sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag ab, der nach scharfem Absaugen im Exsikkator getrocknet wird (0.3 g). Zur Reinigung wird aus 50 ccm Methanol umkristallisiert und 12 Stdn. bei 100° über P₂O₅ i. Hochvak. getrocknet. Ausb. 0.2 g farblose Nadeln vom Schmp. 218—220°.

C₁₃H₁₈N₄O₇ (342.3) Ber. C 45.61 H 5.30 N 16.37 Gef. C 45.69 H 5.77 N 16.20

1-Methyl-9-β-D-glucopyranosyl-xanthin (13): 0.55 g 10 werden mit 5.5 g alkoholfeuchtem Raney-Nickel unter Rühren in 85 ccm absol. Äthanol 45 Min. unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 100°). Die Aufarbeitung erfolgt wie vorstehend. Nach Behandlung mit *ammoniakalischem Methanol* und Stehenlassen über Nacht bei 0° tritt lediglich eine schwache Trübung auf. Man filtriert und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen und dann durch Zugabe von 1 Tropfen 1*n* HCl die Kristallisation eingeleitet. Man kühlt mehrere Stdn. und saugt dann das chromatographisch reine Produkt ab. Nach Trocknen im Vakuumexsikkator über P₂O₅ Ausb. 0.1 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 220° (Zers.).

C₁₂H₁₆N₄O₇·H₂O (346.3) Ber. C 41.62 H 5.24 N 16.18 Gef. C 41.09 H 5.70 N 15.51

8-[1.2.3.4.5-Pentahydroxy-D-glucopentyl]-theophyllin (14): 1.0 g *5-Nitro-4-β-D-glucopyranosylamino-1.3-dimethyl-uracil* (3) werden in 70 ccm Methanol mit 0.1 g PtO₂ in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Nach etwa 3 Stdn. ist die Lösung klar geworden und kurz danach scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Nachdem die *Wasserstoff-Aufnahme* zum Stillstand gekommen ist (77%, bez. auf 6) wird abgesaugt, der Niederschlag aus wenig Wasser umkristallisiert und bei 70° i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.55 g (64%) farblose Kristalle vom Schmp. 228—230° (Lit.¹³): 221°). Die Identität mit authent. Substanz wurde papierchromatographisch und durch Misch-Schmp. gesichert.

C₁₂H₁₈N₄O₇ (330.3) Ber. C 43.63 H 5.49 N 16.96 Gef. C 43.43 H 6.00 N 16.59

4-Isopropylamino-1.3-dimethyl-uracil: 5.0 g *4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil* werden in 7 ccm 50-proz. wäbr. *Isopropylamin*-Lösung vorsichtig erwärmt und nach beendeter exothermer Reaktion 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und über Nacht im Eisschrank stehen. Danach haben sich 0.4 g Niederschlag abgeschieden, der als Ausgangssubstanz identifiziert wurde. Man engt im Rotationsverdampfer etwas ein und läßt dann bei Raumtemp. stehen, bis Kristallisation einsetzt. Sie wird durch erneutes Kühlen vervollständigt. Nach scharfem Absaugen wird im Vakuumexsikkator getrocknet (3.7 g), dann in 5 Teilen Essigester gelöst und durch Zugabe der gleichen Menge hochsiedendem Petroläther das Produkt wieder abgeschieden. Anschließend wird i. Hochvak. bei 100—110° sublimiert. Ausb. 2.0 g farblose Kristalle vom Schmp. 121—123°.

C₉H₁₅N₃O₂ (197.2) Ber. C 54.80 H 7.67 N 21.31 Gef. C 54.67 H 7.50 N 21.63

*5-Nitroso-4-isopropylamino-1.3-dimethyl-uracil*¹⁸): 5.0 g *4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil* werden wie vorstehend durch 25 Min. Kochen unter Rückfluß mit *Isopropylamin*-Lösung umgesetzt. Anschließend wird im Rotationsverdampfer i. Vak. intensiv eingeeengt, um möglichst sämtliches freies Amin zu entfernen. Der sirupöse Rückstand wird in 15 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 5.2 g NaNO₂ und Abkühlen auf 10° mit Eisessig angesäuert. Es scheidet sich ein roter Niederschlag ab, der nach 6 Stdn. Kühlen scharf abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet wird (4.2 g). Aus Wasser 2.9 g rote Kristalle vom Schmp. 119—120° (Lit.¹⁸): 128—130°).

C₉H₁₄N₄O₃ (226.2) Ber. C 47.78 H 6.24 N 24.74 Gef. C 47.97 H 6.31 N 24.66

¹⁸) H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. 692, 134 (1966).

9-Isopropyl-theophyllin (19): 1.8 g vorstehender Verbindung werden in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert. Man engt i. Vak. zur Trockne ein und kocht den Rückstand mit einem Gemisch von 9 ccm *Orthoameisensäure-äthylester* und 9 ccm *Acetanhydrid* 3 Stdn. unter Rückfluß. Beim Abkühlen und Stehenlassen über Nacht im Eisschrank scheidet sich ein Niederschlag ab (0.25 g). Aus 30 ccm Methanol 0.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 304–306° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_4O_2$ (222.4) Ber. C 54.04 H 6.35 N 25.21 Gef. C 54.05 H 6.37 N 25.35

*4-Cyclohexylamino-1.3-dimethyl-uracil*¹⁸⁾: 5.0 g *4-Chlor-1.3-dimethyl-uracil* und 9.0 g *Cyclohexylamin* werden vorsichtig erwärmt, bis exotherme Reaktion eintritt. Anschließend wird noch 15 Min. gelinde unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemp. gibt man 120 ccm Aceton zu, kocht auf und filtriert vom schwerlöslichen Cyclohexylamin-hydrochlorid ab. Nach Einengen des Filtrates zur Trockne wird der Rückstand aus 300 Teilen hochsiedendem Petroläther umkristallisiert. Ausb. 5.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 157–159° (Lit.¹⁸⁾: 165–166°).

$C_{12}H_{19}N_3O_2$ (237.3) Ber. C 60.73 H 8.07 N 17.71 Gef. C 60.64 H 8.06 N 17.80

*5-Nitroso-4-cyclohexylamino-1.3-dimethyl-uracil*¹⁸⁾: 10.0 g vorstehender Verbindung werden in 150 ccm Wasser unter Zugabe von 30 ccm Essigsäure gelöst, auf 35° abgekühlt und unter Rühren eine Lösung von 10 g $NaNO_2$ in 50 ccm Wasser zugegeben. Nach 5 Stdn. Stehenlassen bei 0° wird der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und im Vakuumexsikkator getrocknet (11.0 g). Aus 260 ccm Äthanol erhält man 7.0 g rote Kristalle vom Schmp. 139–140° (Lit.¹⁸⁾: 149–150°).

$C_{12}H_{18}N_4O_3$ (266.3) Ber. C 54.12 H 6.81 N 21.04 Gef. C 54.31 H 6.86 N 21.10

9-Cyclohexyl-theophyllin (20)

a) 1.5 g vorstehender Verbindung werden in 45 ccm Methanol in der Schüttelente mit Raney-Nickel hydriert. Man saugt vom Katalysator ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und kocht den Rückstand mit 15 ccm *Orthoameisensäure-äthylester*/*Acetanhydrid* (1:1) 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Einengen i. Vak. wird der sirupöse Rückstand mit Äthanol versetzt, erneut im Rotationsverdampfer eingengt und dieser Prozess mehrmals wiederholt, bis Kristallisation erfolgt. Nach Kühlen über Nacht wird abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.1 g farblose Kristalle vom Schmp. 316–319° (Zers.).

b) Bei der Cyclisierung mit *Dimethylformamid-diäthylacetal* in absol. *Pyridin* wurde in 7.5-proz. Ausb. dasselbe Produkt erhalten.

c) 1.0 g *1.3-Dimethyl-9-cyclohexyl-8-thio-harnsäure* (22) wird mit 10 g äthanolfeuchtem Raney-Nickel in 130 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rühren rückfließend gekocht. Es wird heiß abfiltriert und das Raney-Nickel mit 100 ccm 100° heißem Dimethylformamid behandelt; dann werden die vereinigten Filtrate zur Trockne eingengt. Aus Äthanol/Dimethylformamid (1:2) 0.75 g farblose Kristalle vom Schmp. 321–323°.

$C_{13}H_{18}N_4O_2$ (262.3) Ber. C 59.52 H 6.92 N 21.36 Gef. C 59.32 H 6.90 N 21.26

1.9-Dimethyl-8-thio-harnsäure (21)¹⁹⁾: 1.7 g *5-Nitroso-4-methylamino-1-methyl-uracil*²⁰⁾ werden in 80 ccm Äthanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter *Wasserstoff*-Aufnahme wird kurz erwärmt und heiß filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand mit 30 ccm *Pyridin* und 10 ccm CS_2 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen i. Vak. wird mit 1*n* HCl angesäuert, der ausfallende Niederschlag

¹⁹⁾ H. Biltz und K. Strufe, Liebigs Ann. Chem. **423**, 217 (1921).

²⁰⁾ G. Nübel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **95**, 1612 (1962).

abgesaugt und durch mehrmaliges Umfällen aus verd. Lauge mit verd. Säure gereinigt. Ausb. 0.4 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 375–380° (Zers.) (Lit.¹⁹⁾: 370°, Zers.).

$C_7H_8N_4O_2S$ (212.2) Ber. C 39.62 H 3.80 N 26.41 S 15.08

Gef. C 39.60 H 3.88 N 26.06 S 15.16

1.3-Dimethyl-9-cyclohexyl-8-thio-harnsäure (22): 5.0 g *5-Nitroso-4-cyclohexylamino-1.3-dimethyl-uracil* werden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel in der Schüttelente hydriert. Das vom Katalysator abgesaugte Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 80 ccm absol. Pyridin und 25 ccm CS_2 10 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf ein kleineres Volumen eingengt, über Nacht gekühlt und der Niederschlag gesammelt (4.6 g). Aus 650 ccm Äthanol erhält man 3.1 g Kristalle, die bei 254–256° schmelzen, dann wieder fest werden und einen zweiten Schmp. bei 305–310° zeigen.

$C_{13}H_{18}N_4O_2S$ (294.4) Ber. C 53.05 H 6.16 N 19.04 S 10.87

Gef. C 53.18 H 6.44 N 18.77 S 10.70

8-Methylmercapto-9-cyclohexyl-theophyllin (23): 0.8 g **22** werden in 30 ccm Wasser durch Zugabe von 0.4 g NaOH gelöst, mit 0.8 g *Dimethylsulfat* versetzt und dann 30 Min. unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Kühlen wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt (0.5 g). Aus 15 ccm Äthanol 0.45 g farblose Kristalle vom Schmp. 213–215°.

$C_{14}H_{20}N_4O_2S$ (308.3) Ber. C 54.53 H 6.54 N 18.17 S 10.38

Gef. C 54.71 H 6.84 N 18.45 S 10.48

[326/66]