

Purine, XII¹⁾**Über die Cyclisierung von 4-Alkylamino-5-nitrosouracilen und die Synthese von 8-substituierten Xanthenen und Bis(theophyllin-8-yl)-alkan-Derivaten***Herbert Fuchs**, *Margarete Gottlieb* und *Wolfgang Pfeleiderer**Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,
Postfach 7733, D-7750 Konstanz

Eingegangen am 3. Juni 1977

Eine Reihe neuer 1,3-disubstituierter 4-Alkylamino-5-nitrosouracile **33**–**44** wird beschrieben und ihre Cyclisierungstendenz zu Xanthenen in Abhängigkeit von der Substituentengröße an N-3 mit Hilfe der Differential-Thermogravimetrie untersucht. Die Darstellung labiler 4-Alkylamino-5-nitrosouracile (**34**–**37**) gelingt nur durch die Umsetzung der entsprechenden 1,3-disubstituierten 4-(Alkylamino)uracile mit Isoamylnitrit in Alkohol. Die Cyclisierungsmethode kann erfolgreich auch für die Synthese von Bis(theophyllin-8-yl)alkan-Derivaten **63**–**67** eingesetzt werden.

Purines, XII¹⁾**Cyclisation of 4-Alkylamino-5-nitrosouracils and Synthesis of 8-Substituted Xanthenes and Bis(theophyllin-8-yl)alkane Derivatives**

Various new 1,3-disubstituted 4-alkylamino-5-nitrosouracils **33**–**44** are synthesized. Their tendency to cyclisation to xanthenes in dependence on the size of the N-3 substituent is investigated by means of the differential thermogravimetric method. The synthesis of labile 4-alkylamino-5-nitrosouracils (**34**–**37**) could only be achieved by the reaction of the corresponding 1,3-disubstituted 4-(alkylamino)uracils with isoamyl nitrite in alcohol. In similar reactions bis(theophyllin-8-yl)-alkane derivatives **63**–**67** could be obtained by the cyclisation method.

4-Amino-5-nitrosouracile zeichnen sich durch eine Vielzahl interessanter Reaktionen^{2, 3)} aus, von denen in neuerer Zeit vor allem die Cyclisierungen der 4-Alkylamino-Derivate zu verschiedenen Xanthenen Gegenstand eingehender Untersuchungen durch *Goldner, Dietz* und *Carstens*^{4–11)}

¹⁾ Teil der Dissertation *H. Fuchs*, Univ. Stuttgart 1967.²⁾ XI. Mittel.: *W. Pfeleiderer*, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 2030.³⁾ *D. J. Brown*, *The Pyrimidines*, S. 146–151, Interscience Publishers, New York und London 1962.⁴⁾ *D. J. Brown*, *The Pyrimidines*, Suppl. I, S. 102–107, Wiley-Interscience, New York 1970.⁵⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Z. Chem.* **4**, 454 (1964).⁶⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Liebigs Ann. Chem.* **691**, 142 (1966).⁷⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Liebigs Ann. Chem.* **692**, 134 (1966).⁸⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Liebigs Ann. Chem.* **693**, 233 (1966).⁹⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Liebigs Ann. Chem.* **694**, 142 (1966).¹⁰⁾ *H. Goldner, G. Dietz* und *E. Carstens*, *Liebigs Ann. Chem.* **698**, 145 (1966).¹¹⁾ *H. G. Kazmirowski, H. Goldner* und *E. Carstens*, *J. Pr. Chem.* **32**, 43 (1966).

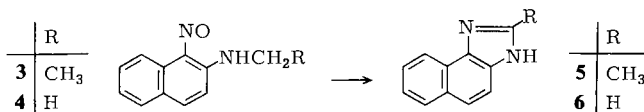
waren. Da unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiet im Prinzip zu denselben Resultaten¹²⁾ führten, sei hier lediglich über zusätzliche Befunde aus dieser Reihe berichtet.

Die erstaunliche Leichtigkeit, mit der die α -H-Atome der 4-Alkylamino-Substituenten in 1,3-di- bzw. 3-monosubstituierten 5-Nitrosouracilen unter Dehydratisierung zu Xanthinen cyclisieren, kann ihre Ursache nach unserer Ansicht nicht allein in der begünstigten Ausbildung tautomerer Isonitroso-Strukturen⁵⁾ haben; denn bei einer solchen Erklärung müßten auch N-3-unsubstituierte Analoga – möglicherweise unter etwas energischeren Bedingungen – die gleiche Reaktion zeigen, ohne daß eine zusätzliche Aktivierung der „aciden“ H-Atome der Seitenkette erforderlich sein sollte. Wir neigen daher zu der Ansicht, daß ein wesentlicher Effekt von der Anhäufung dreier benachbarter Substituenten mit ihren spezifischen Eigenschaften im Uracilsystem ausgeht. Die Moleküle stehen dadurch unter starker innerer konformativer Spannung, die einem Ringschluß als treibende Kraft entgegenkommt. Da die 4-Aminogruppe durch ihre Wechselwirkung mit der 6-Carbonylfunktion Teil eines vinylogenen Amidsystems¹³⁾ ist, werden sich bevorzugt solche planaren Konformationen ausbilden, bei denen einmal der fehlende N-3-Substituent die *anti*-Anordnung **1** des 4-Alkylrestes aus sterischen Gründen und infolge der zusätzlichen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zur 5-Nitrosogruppe begünstigt, während zum andern eine N-3-Substitution die *syn*-Orientierung **2** wahrscheinlich macht und eine hieraus resultierende mögliche Winkeldeformation die am Ringschluß beteiligten Funktionen in eine ungewöhnliche räumliche Nähe bringt.



Man darf demnach annehmen, daß derartige Cyclisierungen nicht nur auf das Uracilsystem⁵⁾ beschränkt sind, sondern auch bei andersartiger Substitution in 2- und 6-Stellung des Pyrimidinrings ablaufen, sofern es gelingt, entsprechende N-3-substituierte 4-Alkylamino-5-nitroso-Derivate darzustellen.

Es muß ferner darauf hingewiesen werden, daß die Kondensationsreaktion sicherlich auch nicht nur an spezielle Pyrimidin-Derivate gebunden ist, denn *Fischer* und Mitarbeiter haben schon 1887 bei der Behandlung von 2-Ethylamino-1-nitrosonaphthalin (**3**) mit ethanolischem HCl das 2-Methyl-3*H*-naphth[1,2-*d*]imidazol (**5**)¹⁴⁾ und aus dem entsprechenden 2-Methylamino-Derivat (**4**) in Eisessig mit ZnCl₂ die Stammverbindung **6**¹⁵⁾ dieser Reihe erhalten. Eine Parallele zur Reaktivität der Uracile ließ sich dadurch herstellen, daß **4** auch in siedendem DMF ohne Katalysator zu 52% **6** lieferte.



Unsere Vorstellung der räumlich bedingten Reaktivitätsbeeinflussung wird dadurch gestützt, daß mit zunehmender Raumerfüllung des N-3-Substituenten die Cyclisierung erleichtert wird. Bestimmt man durch Differential-Thermogravimetrie die Umwandlungs-

¹²⁾ E. Bühler und W. Pfeleiderer, *Angew. Chem.* **77**, 129 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 146 (1965).

¹³⁾ W. Pfeleiderer und K. H. Schündehütte, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 158 (1958).

¹⁴⁾ O. Fischer und E. Hepp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20**, 1247; 2471 (1887).

¹⁵⁾ O. Fischer und C. Dietrich, *J. Pr. Chem.* **100**, 167 (1920).

temperaturen verschiedener N-3-substituierter 4-Methylamino-5-nitrosouracile, so resultiert eine Korrelation gemäß der Reihenfolge $C_6H_5 > CH_3 > CH_2C_6H_5 > C_2H_5 > CH(CH_3)_2 > Cyclohexyl > n-C_4H_9$ (Tab. 1). Es überrascht hier zunächst die relativ hohe Cyclisierungstemperatur des 4-Methylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracils (**38**), was wohl damit erklärt werden muß, daß der 3-Phenyl-Rest eine zur Molekülebene senkrechte Konformation einnimmt.

Tab. 1. Thermogravimetrisch bestimmte Umwandlungstemperaturen von 1,3-disubstituierten 4-Methylamino-5-nitrosouracilen

N-1 N-3	CH ₃ n-C ₄ H ₉	C ₆ H ₁₁ C ₆ H ₁₁	CH(CH ₃) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃ C ₂ H ₅	CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅
°C	61	80	84	93	99	131	188

Die Synthesen der 1,3-disubstituierten 4-Methylamino-5-nitrosouracile **33–43** gehen von den entsprechenden 4-Chloruracilen **11–18** aus, die ihrerseits entweder durch Alkylierung¹⁶⁾ des 4-Chlor-1-methyluracils (**10**)¹⁷⁾ oder durch POCl₃-Chlorierung der 1,3-disubstituierten Barbitursäuren **7–9** erhalten wurden. Die nucleophile Substitution des 4-Chloratoms durch Methylamin verlief im allgemeinen problemlos, wogegen die nachfolgende Nitrosierung nach dem üblichen Verfahren mit NaNO₂/Essigsäure nur im Falle relativ stabiler 5-Nitroso-Verbindungen erfolgreich war. Mit zunehmender Substituentengröße an N-3 bewirkt die 5-Nitrosogruppe eine steigende Labilisierung der 4-Amino-Funktion gegenüber Hydrolyse, so daß für die Darstellung der 1,3-disubstituierten 4-Methylamino-5-nitroso-uracile generell die Umsetzung der entsprechenden 1,3-disubstituierten 4-Methylamino-Derivate in Ethanol mit Isoamylnitrit bei Raumtemp. ohne Säurezugabe empfohlen werden muß.

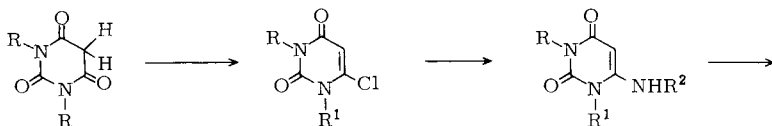
Diese Untersuchungen lehrten ferner, daß auch 4-Chlor-1,3-diphenyluracil (**18**) entgegen früher geäußerten Vermutungen⁵⁾ ein normales Reaktionsverhalten zeigt; denn es bereitete keinerlei Schwierigkeiten, das Halogenatom durch verschiedene Amine wie Methyl-, Isopropyl-, Benzyl-, β -Phenylethyl-, Cyclohexyl- und Tetrahydrofurfurylamin nucleophil zu **26–31** auszutauschen. Auch die Nitrosierungen zu **38–43** mit Natriumnitrit in wäßriger Essigsäure sind bei 0°C in hohen Ausbeuten realisierbar, wobei die angeblich hohe Cyclisierungstendenz des 4-Benzylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracils (**40**), die dessen Darstellung und Isolierung entgegenstehen soll⁵⁾, nicht bestätigt werden konnte. Wir erhielten **40** zunächst in einer Rohausbeute von 93%, die nach Umkristallisation aus Methanol auf 75% absank. Die Cyclisierungen zu den 1,3-Diphenylxanthinen **45–48** erforderten dann lediglich noch kurzes Erhitzen in DMF bzw. Ethanol.



Das 4-Isopropylamino- (**39**) und 4-Cyclohexylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracil (**42**) verhielten sich ebenfalls normal und cyclisierten in bekannter Weise¹²⁾ zu den 8,8-disubstituierten Xanthin-Derivaten **51** und **50**.

Die Imidazolringschlußreaktion haben wir ferner für die Darstellung einiger Bis-(theophyllin-8-yl)-Derivate **63–67** herangezogen, da der Bis(purin-8-yl)methan-Typ bis-





¹⁶⁾ Robugen G.m.b.H. (Erf. K. K. Gauri), D. B. P. 1139505 (16. Nov. 1960) [Chem. Abstr. **58**, 7952 (1963)].

¹⁷⁾ G. Nübel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **95**, 1612 (1962).



R	R	R ¹	R	R ¹	R ²
7 CH(CH ₃) ₂	10 CH ₃	H	19 CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
8 C ₆ H ₁₁	11 CH ₃	C ₂ H ₅	20 CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃
9 C ₆ H ₅	12 CH ₃	C ₃ H ₇	21 CH ₃	C ₄ H ₉	CH ₃
	13 CH ₃	C ₄ H ₉	22 CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
	14 CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	23 CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
	15 CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	24 CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
	16 CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	25 C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	CH ₃
	17 C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	26 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃
	18 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	27 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂
			28 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
			29 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
			30 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁
			31 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ - 
			32 CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 



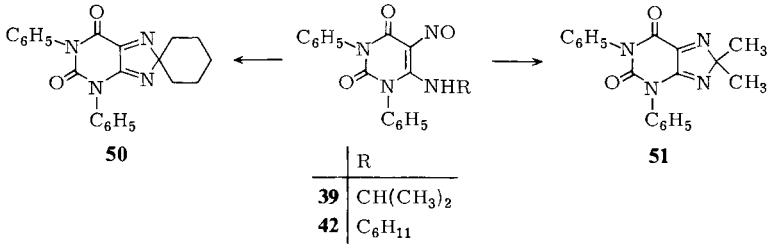
R	R ¹	R ²	R	R ¹
33 CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	45 C ₆ H ₅	H
34 CH ₃	C ₄ H ₉	CH ₃	46 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
35 CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	47 C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅
36 CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	48 C ₆ H ₅	
37 C ₆ H ₁₁	C ₆ H ₁₁	CH ₃	49 CH ₃	
38 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃		
39 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH(CH ₃) ₂		
40 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅		
41 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅		
42 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₁		
43 C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂ - 		
44 CH ₃	CH ₃	CH ₂ - 		

lang nur vereinzelt durch Umsetzung von 4,5-Diaminopyrimidinen mit Dicarbonsäuren, Dicarbonsäurechloriden bzw. Diamiden dargestellt und in der Literatur¹⁸⁻²⁰⁾ beschrieben wurde.

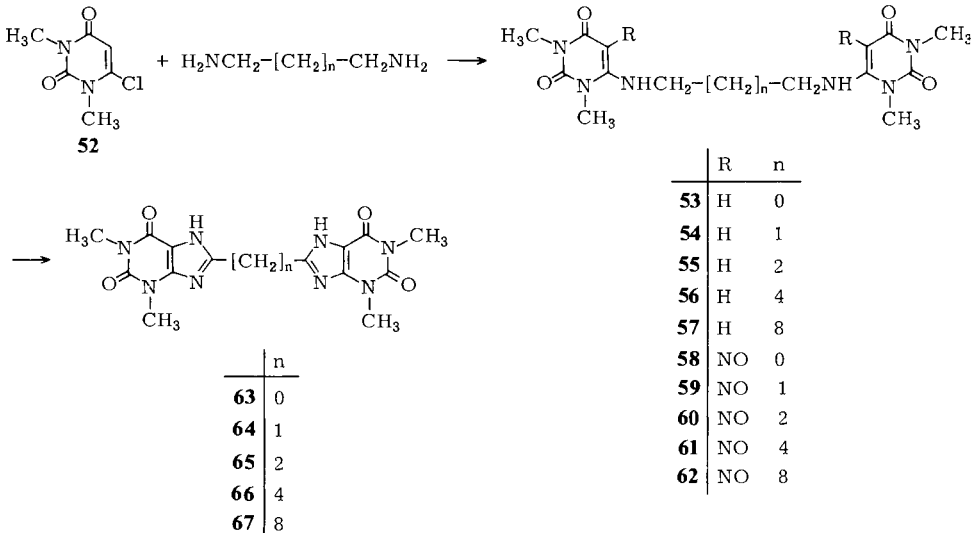
¹⁸⁾ H. G. Mautner, J. Org. Chem. **26**, 1914 (1961).

¹⁹⁾ K. W. Merz und P. H. Stahl, Arzneim.-Forsch. **15**, 10 (1965).

²⁰⁾ A. J. Dietz und R. M. Burgison, J. Med. Chem. **9**, 500 (1966).



Ausgehend vom 4-Chlor-1,3-dimethyluracil (**52**) wurden hierzu mit verschiedenen α,ω -Diaminoalkanen zunächst die α,ω -Bis(1,3-dimethyluracil-4-ylamino)alkane **53–57** synthetisiert, ihre Nitrosierung mit Natriumnitrit/Essigsäure bewerkstelligt (**58–62**) und anschließend die Cyclisierung durch kurzes Kochen in DMF in hoher Ausbeute realisiert.



Das Bi(theophyllin-8-yl) (**63**), das inzwischen auch bei der elektrochemischen Oxidation von Theophyllin²¹⁾ erhalten wurde, unterscheidet sich infolge der elektronischen Wechselwirkung der beiden Theophyllinringe von den übrigen Derivaten insofern, als hier eine starke bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande von 270 auf 344 nm beobachtet wird (Tab. 2). Aus den pK-Werten, die infolge der Schwerlöslichkeit der Substanzen unter 50% Methanolzusatz spektrophotometrisch²²⁾ bestimmt wurden, läßt sich ablesen, daß es sich bei den 8,8'-Alkylen-bis-theophyllinen gemäß ihrer C-8-Alkylsubstitution um etwas schwächere Säuren als beim Theophyllin handelt. Ferner fällt auf, daß im Vergleich hierzu sowohl die Neutalmoleküle als auch die Anionenformen durch eine schwache Bathochromie der langwelligen Absorptionsbande und eine beträchtliche Extinktionssteigerung gekennzeichnet sind (Abb.).

²¹⁾ B. H. Hansen und G. Dryhurst, J. Electroanal. Chem. **32**, 405 (1971).

²²⁾ A. Albert und E. P. Serjeant, The Determination of Ionization Constants, S. 44, Chapman and Hall Ltd., London 1971.

Tab. 2. Physikalische Daten von 1,3,8-trisubstituierten Xanthenen

	pK-Wert in H ₂ O	λ_{\max} (nm)	UV-Absorptionsspektren	lg ϵ	pH- Wert	Molekül- art
1,3-Diphenylxanthin (45)	8.08 ± 0.08	220 279	4.11 4.11	4.11	6.0	0
		220 278	4.27 4.18		13.0	—
1,3,8-Triphenylxanthin (46)	7.97 ± 0.07	220 240 310	4.30 4.38 4.38	4.38	6.0	0
		220 312	4.33	4.43	13.0	—
8-Benzyl-1,3-diphenylxanthin (47)	8.66 ± 0.04	275 282	4.21 4.21	4.21	6.0	0
1,3-Diphenyl-8-(tetrahydro-2-furyl)-xanthin (48)	9.30 ± 0.1	275 284	4.19 4.22	4.19	6.0	0
1,3-Dimethyl-8-(tetrahydro-2-furyl)-xanthin (49)	9.59 ± 0.1	275 278	4.07 4.16	4.07	6.0	0
Bis(theopyllin-8-yl)methan (64)	9.29 ± 0.01	207 277 217 283 208 275	4.71 4.39 4.53 4.46 4.61 4.38	4.39	7.0	0
		211 275	4.75 4.40		13.0	—
1,2-Bis(theophyllin-8-yl)ethan (65)	9.40 ± 0.02	217 280 212 275	4.58 4.49 4.67 4.42	4.49	MeOH	0
		204 273	4.73 4.35		7.0	0
1,4-Bis(theophyllin-8-yl)butan (66)	9.46 ± 0.03	214 279 207 273	4.57 4.46 4.67 4.40	4.46	13.0	—
		205 272	4.64 4.36		MeOH	0
1,8-Bis(theophyllin-8-yl)octan (67)	9.13 ± 0.05	215 277 206 272	4.50 4.42 4.63 4.36	4.42	7.0	0
		214 229	4.40 4.41		13.0	—
Bi(theophyllin-8-yl) (63)	9.66 ± 0.1	230 273 339 354 229 272 344 360	[360] 4.40 [360] 4.43 [4.41] [4.34] [4.37] [4.42]	4.05 4.55 4.05 4.55 3.98 4.57 4.13 4.55	7.0 4.40 13.0 4.41 13.0 4.41 13.0 4.42	0 0 0 0 0 0 0 0
Theophyllin	8.68 ± 0.04	[215] 229 270 274		4.13 4.02 4.09	6.0 11.0	0 0

0 = Neutramolekül; — = Monoanion; — — = Dianion. [] = Schulter.

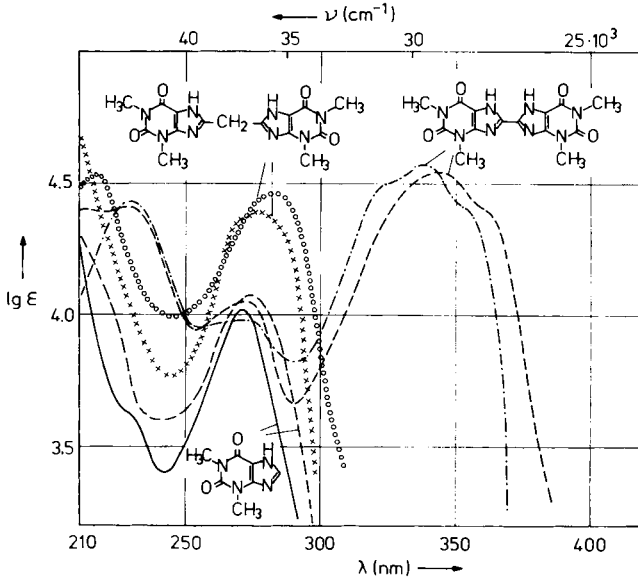


Abb.: UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle und Anionen von Theophyllin (pH 6.0) ———, (pH 11.0) - - - - -, Bi(theophyllin-8-yl) (63) (pH 7.0) ·····, (pH 13.0) - · - · - · und Bis(theophyllin-8-yl)methan (64) (pH 7.0) × × × × ×, (pH 13.0) ○ ○ ○ ○

Wir danken Herrn G. Wildermuth für die differential-thermogravimetrischen Untersuchungen und Frau M. Bischler für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Experimenteller Teil

UV-Absorptionsspektren: Cary-Recording-Spectrometer, Modell 1115/15 der Firma Applied Physics Corp. Differential-Thermogravimetrie: Gerät ST 425 der Firma Netzsch, Selb/Bayern. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

3*H*-Naphth[1,2-*d*]imidazol (6)

a) 2 g 2-Methylamino-1-nitrosophthalin (4) werden in 40 ml Eisessig nach Zugabe von 8 g entwässertem Zinkchlorid 20 min unter Rückfluß gekocht, bis Farbumschlag von Gelbgrün nach Rotbraun eingetreten ist. Man setzt 10 ml konz. Salzsäure zu und läßt über Nacht stehen. Der Niederschlag wird gesammelt, in 200 ml heißem Wasser gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Beim Abkühlen tritt Kristallabscheidung ein. Man löst erneut in heißem Wasser und neutralisiert mit Ammoniak. Der erhaltene Niederschlag liefert, aus Benzol mit Aktivkohle umkristallisiert, 1,0 g (58%) hellbräunliche Kristalle vom Schmp. 176°C. Lit.¹⁵⁾ Schmp. 178°C.

b) 1 g 4 wird in 50 ml DMF 45 min unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Benzol mit Aktivkohle um, wobei 0,45 g (52%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 177°C erhalten werden. Die Substanz ist chromatographisch mit dem Produkt nach a) identisch und zeigt keine Schmelzpunktsdepression.

4-Chlor-3-ethyl-1-methyluracil (11): 10 g 4-Chlor-1-methyluracil (10)¹⁷⁾, 12 g wasserfreies K₂CO₃ und 15 g Ethyliodid werden in 350 ml Aceton 8 Tage unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß, wäscht mit Aceton und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand (12,5 g) wird aus

300 ml Wasser und Aktivkohle umkristallisiert und ergibt 9.7 g (82%) farblose Kristalle vom Schmp. 80–85°C.

$C_7H_9ClN_2O_2$ (188.6) Ber. C 44.58 H 4.81 Cl 18.80 N 14.85
Gef. C 44.37 H 4.91 Cl 19.20 N 15.05

4-Chlor-1-methyl-3-propyluracil (12): 10 g 10^{17} , 12 g wasserfreies K_2CO_3 und 14.4 g n-Propylbromid werden in 400 ml trockenem Aceton 3 Wochen unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert heiß, wäscht mit Aceton und engt das Filtrat ein. Der zunächst ölige Rückstand kann durch Kühlen zur Kristallisation gebracht werden (12.3 g). Umkristallisation aus 250 ml Wasser/Ethanol (1/1) ergibt 10.1 g (80%) farblose Kristalle vom Schmp. 44–47°C.

$C_8H_{11}ClN_2O_2$ (202.6) Ber. C 47.45 H 5.48 Cl 17.50 N 13.83
Gef. C 47.58 H 5.36 Cl 17.16 N 13.69

3-Butyl-4-chlor-1-methyluracil (13): 10 g 10^{17} , 16.4 g n-Butylbromid und 12 g wasserfreies K_2CO_3 werden in 400 ml Aceton 3 Wochen unter Rückfluß gekocht. Man saugt heiß ab, engt das Filtrat ein und bringt den verbleibenden Sirup durch Kühlen und Reiben mit einem Glasstab zur Kristallisation (13 g). Umkristallisation aus 200 ml Wasser/Ethanol (1/1) und Trocknen über P_2O_5 im Exsiccator ergibt 11.0 g (81%) farbl. Kristalle vom Schmp. 34–37°C.

$C_9H_{13}ClN_2O_2$ (217.6) Ber. C 49.72 H 6.03 Cl 16.30 N 12.88
Gef. C 50.26 H 6.18 Cl 15.88 N 12.55

3-Benzyl-4-chlor-1-methyluracil (14): 5 g 10^{17} , 10 g Benzylchlorid und 6 g wasserfreies K_2CO_3 werden in 150 ml Ethylmethylketon 4 Wochen unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß, engt das Filtrat ein und zieht die letzten Spuren von Benzylchlorid i. Vak. ab. Der sirupöse Rückstand wird durch Kühlen zur Kristallisation gebracht (7.5 g). Zweimalige Umkristallisation aus 100 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 6.6 g (85%) farblose Kristalle vom Schmp. 79–81°C.

$C_{12}H_{11}ClN_2O_2$ (250.7) Ber. C 57.49 H 4.42 Cl 14.14 N 11.17
Gef. C 57.35 H 3.92 Cl 13.95 N 11.29

3-Allyl-4-chlor-1-methyluracil (15): 2.0 g **10** werden in 20 ml DMF suspendiert, 2.1 g K_2CO_3 und 2.3 g Allylbromid zugegeben und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 50 ml Wasser auf und extrahiert zweimal mit je 50 ml Chloroform. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingeeengt und der Rückstand aus 10 ml Petrolether umkristallisiert. Man erhält 1.28 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp. 50°C.

$C_8H_9ClN_2O_2$ (200.6) Ber. C 47.90 H 4.52 N 13.93 Gef. C 48.09 H 4.53 N 13.74

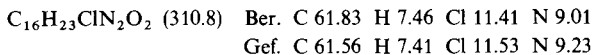
4-Chlor-1,3-diisopropyluracil (16): 70 ml $POCl_3$ werden mit 3 ml Wasser versetzt, dann 14.8 g 1,3-Diisopropylbarbitursäure (**7**)²³⁾ zugegeben und 45 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht den größten Teil des $POCl_3$ ab und gießt den sirupösen Rückstand auf Eis, wobei sich gelbgefärbte Kristalle (13.1 g) abscheiden. Umkristallisation aus 200 ml Methanol/Wasser (2/1) mit Aktivkohle ergibt 12.0 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 75–78°C.

$C_{10}H_{15}ClN_2O_2$ (230.7) Ber. C 52.06 H 6.55 Cl 15.37 N 12.15
Gef. C 52.01 H 6.55 Cl 15.80 N 12.26

4-Chlor-1,3-dicyclohexyluracil (17): Zu einer Mischung von 14.6 g 1,3-Dicyclohexylbarbitursäure (**8**)²³⁾ und 3 ml Wasser werden vorsichtig 70 ml $POCl_3$ durch den Rückflußkühler zugegeben. Nach Abklingen der anfänglichen Reaktion wird 45 min unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige $POCl_3$ wird abfiltriert und der sirupöse Rückstand auf Eis gegossen. Man schüttelt mit Chloroform aus, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, engt zum Sirup ein und bringt durch An-

²³⁾ A. K. Bose und S. Garrat, J. Am. Chem. Soc. **84**, 1310 (1962).

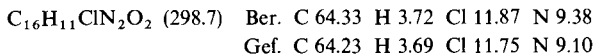
reiben mit wenig Ethanol zur Kristallisation (14.5 g). Umkristallisation aus 100 ml Methanol mit Aktivkohle ergibt 12.9 g (83%) farblose Kristalle vom Schmp. 95–96°C.



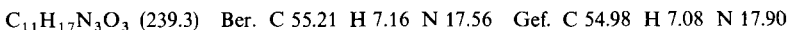
Allgemeine Darstellungsmethode von 1,3-disubstituierten 4-(Methylamino)uracilen (19–26): 1 g 1,3-disubstituiertes 4-Chloruracil (**11–18**) wird in 5 ml Ethanol mit 5 ml 40proz. wäBr. Methylamin-Lösung versetzt und 15 min unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und behandelt den Rückstand zur Entfernung des Methylamin-hydrochlorids entweder mit wenig kaltem Wasser oder durch Auskochen mit 50 ml Chloroform, sofern das Reaktionsprodukt hierin gut löslich ist. Umkristallisiert wird aus Wasser bzw. einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wobei farblose Kristalle anfallen (Tab. 3).

Allgemeine Darstellungsmethode von N⁴-substituierten 4-Amino-1,3-diphenyluracilen (27–31): 1.0 g 4-Chlor-1,3-diphenyluracil (**18**) wird mit der 5–10fachen Menge Amin 10 min gelinde unter Rückfluß gekocht. Man zieht das überschüssige Amin i. Vak. ab, versetzt den Rückstand mit Wasser und sammelt das Reaktionsprodukt durch Absaugen. Mit Aktivkohle wird aus Wasser bzw. einem organischen Lösungsmittel umkristallisiert, wobei farblose Kristalle resultieren (Tab. 4).

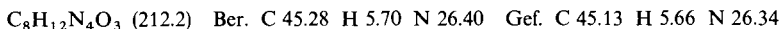
4-Chlor-1,3-diphenyluracil (18)⁵⁾: 28 g 1,3-Diphenylbarbitursäure (**9**)²⁴⁾ werden mit 9 ml Wasser angefeuchtet und vorsichtig mit 150 ml POCl₃ versetzt. Sobald die anfängliche heftige Reaktion abgeklungen ist, wird noch 45 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das überschüssige POCl₃ ab und gießt den sirupösen Rückstand unter Rühren auf Eis, wobei sich ein hellgelber Niederschlag (30 g) abscheidet. Umkristallisation aus 2.6 l hochsiedendem Petrolether mit Aktivkohle ergibt 26 g (87%) farblose Nadeln vom Schmp. 138°C. Lit.⁵⁾ Schmp. 141–143°C.



1,3-Dimethyl-4-(tetrahydrofurfurylamino)uracil (32): 10 g 4-Chlor-1,3-dimethyluracil (**52**)¹³⁾ werden in 20 ml Tetrahydrofurfurylamin 10 min im siedenden Wasserbad erhitzt. Man engt im Rotationsverdampfer ein, kocht den Rückstand zweimal mit je 250 ml CCl₄ aus und filtriert das verbleibende Amin-hydrochlorid ab. Das Filtrat wird zur Trockne eingeeengt und der Rückstand (9.0 g) aus 300 ml CCl₄ umkristallisiert: 8.2 g (59%) farblose Kristalle vom Schmp. 126°C.



3-Ethyl-1-methyl-4-methylamino-5-nitrosouracil (33): Zu einer Lösung von 0.5 g 3-Ethyl-1-methyl-4-(methylamino)uracil (**19**) in 50 ml Wasser und 5 ml Eisessig werden unter Rühren bei 0°C 0.5 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser langsam zugetropft. Nach 3 h Rühren wird mit Chloroform ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. auf ca. 10 ml eingeeengt. Man versetzt bis zur beginnenden Trübung mit absol. Ether und bewahrt mehrere Tage im Eisschrank auf. Die abgeschiedenen roten Kristalle werden gesammelt und ergeben nach Trocknen im Vakuumexsiccator über P₂O₅ 0.09 g (12%) vom Schmp. 120°C unter Entfärbung, erneutem Festwerden und einem 2. Schmp. von 270–275°C.



3-n-Butyl-1-methyl-4-methylamino-5-nitrosouracil(34): 0.5 g 3-n-Butyl-1-methyl-4-(methylamino)uracil (**21**) werden in 10 ml Ethanol mit 3.5 ml Isoamylnitrit versetzt und bei Raumtemp. 40 min gerührt, wobei sich die gelbliche Lösung dunkelrot verfärbt. Man engt im Rotationsverdampfer ein, trägt den Rückstand auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) auf und entwickelt mit

²⁴⁾ M. A. Whiteley, J. Chem. Soc. **91**, 1440 (1907).

Tab. 3. 1,3-Disubstituierte 4-(Methylamino)uracile 19–26

Ausgangsprodukt	Menge in g	Umkrist. aus ml	Reakt.-Produkt	Schmp. °C	Ausb. g (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
11	1.0	150 Essigester	19	208–211	0.6 (62)	C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₂ (183.2)	Ber. 52.44 7.15 22.94 Gef. 52.21 6.99 22.93
12	4.0	30 Wasser	20	182–185	2.0 (51)	C ₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ (197.2)	Ber. 54.80 7.65 21.31 Gef. 54.77 7.23 21.27
13	4.5	10 Methanol	21	81–86	2.8 (64)	C ₁₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ (211.3)	Ber. 56.85 8.11 19.82 Gef. 56.55 8.13 19.92
14	4.5	70 Aceton	22	180–181	3.5 (79)	C ₁₃ H ₁₈ N ₃ O ₂ (245.4)	Ber. 63.66 6.16 17.13 Gef. 63.14 6.16 16.91
15	0.2	10 Aceton	23	179–180	0.16 (82)	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₂ (195.2)	Ber. 55.37 6.71 21.52 Gef. 55.45 6.75 21.46
16	5.3	50 Wasser/ Methanol (2/1)	24	181–182	3.4 (66)	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ (225.3)	Ber. 58.64 8.50 18.65 Gef. 58.50 8.43 18.80
17	7.0	200 Ethanol/ Wasser (2/1)	25	216–218	5.6 (81)	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ (305.4)	Ber. 66.85 8.91 13.76 Gef. 66.26 8.83 13.87
18	4.0	250 Ethanol/ Wasser (1/1)	26	242	2.7 (70)	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ (293.3)	Ber. 69.61 5.15 14.33 Gef. 69.90 5.15 14.26

Tab. 4. N⁴-Substituierte 4-Amino-1,3-diphenyluracile 27–31

18 g	Amin in ml	Umkrist. aus ml	Reakt.-Produkt	Schmp. °C	Ausb. g (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
4.0	40 Isopropylamin	100 Wasser	27	185	1.8 (43)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ (321.4)	Ber. 71.01 5.96 13.08 Gef. 70.65 5.99 13.08
1.0	10 Benzylamin	240 Wasser/ Methanol (2/1)	28	224	0.85 (69)	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ (369.4)	Ber. 74.78 5.18 11.38 Gef. 74.70 5.24 11.63
3.0	20 2-Phenylethylamin	80 Ethanol	29	200	2.5 (66)	C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ (383.4)	Ber. 75.17 5.52 10.96 Gef. 75.26 5.42 10.68
4.0	30 Cyclohexylamin	150 Methanol/ Wasser (2/1)	30	228	3.1 (65)	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ (361.4)	Ber. 73.10 6.41 11.63 Gef. 72.84 6.39 11.49
7.0	20 Tetrahydrofurfurylamin	200 Ethanol	31	216	6.6 (78)	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ (363.4)	Ber. 69.40 5.83 11.56 Gef. 69.72 5.62 11.62

Chloroform/Essigester (1/1). Die rote Zone wird mit Aceton/Ethanol eluiert, vorsichtig eingengt und der Rückstand in wenig Ethanol aufgenommen. Nach Zugabe von wenig Wasser bis zur Trübung reibt man mit einem Glasstab und läßt bei Raumtemp. offen stehen, bis Kristallabscheidung eintritt. Man stellt noch 1 Tag in den Eisschrank und erhält nach Trocknen im Vakuumexsiccator 0.15 g (26%) hellrote Nadelchen vom Schmp. 64°C.

$C_{10}H_{16}N_4O_3$ (240.3) Ber. C 49.99 H 6.71 N 23.32 Gef. C 50.10 H 6.82 N 23.14

3-Benzyl-1-methyl-4-methylamino-5-nitrosouracil (**35**): 0.25 g *3-Benzyl-1-methyl-4-(methylamino)uracil* (**22**) werden in 5 ml Ethanol suspendiert, mit 1.5 ml Isoamylnitrit versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Es tritt unter Rotfärbung Auflösung ein. Man engt i. Vak. ein, versetzt den Rückstand mit wenigen Tropfen Ethanol und bringt durch langsame Zugabe von Ether zur Kristallisation. Der rote Niederschlag wird gesammelt (0.1 g) und durch vorsichtiges Erwärmen aus Wasser/Ethanol (4/1) umkristallisiert: 0.08 g (29%) rote Kristalle vom Schmp. 137°C (Zers.).

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274.4) Ber. C 56.93 H 5.15 N 20.43 Gef. C 57.09 H 5.16 N 20.43

1,3-Diisopropyl-4-methylamino-5-nitrosouracil (**36**): 0.5 g *1,3-Diisopropyl-4-(methylamino)uracil* (**24**) in 5 ml Ethanol werden mit 3.5 ml Isoamylnitrit versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Die rote Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in Chloroform auf eine präp. Kieselgelplatte (40 × 20 × 0.2 cm) aufgetragen und mit Chloroform/Essigester (1/1) entwickelt. Die rote Zone wird eluiert, eingengt und der rote Sirup in wenig Ethanol gelöst. Man setzt wenig Wasser zu, reibt mit einem Glasstab bis zur beginnenden Kristallbildung und bewahrt über Nacht im Eisschrank auf. Die roten Nadeln werden im Vakuumexsiccator getrocknet und ergeben 0.15 g (27%) vom Schmp. 98°C.

$C_{11}H_{18}N_4O_3$ (254.3) Ber. C 51.95 H 7.14 N 22.03 Gef. C 51.83 H 7.03 N 21.77

1,3-Dicyclohexyl-4-methylamino-5-nitrosouracil (**37**): 0.5 g *1,3-Dicyclohexyl-4-(methylamino)uracil* (**25**) in 10 ml Ethanol werden mit 4 ml Isoamylnitrit versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man arbeitet wie bei **36** auf. Durch portionsweise Zugabe von Wasser und Kratzen mit einem Glasstab tritt in der Ethanolösung Kristallbildung ein. Man bewahrt über Nacht im Eisschrank auf, sammelt den Rückstand und erhält nach Trocknen im Vakuumexsiccator über P_2O_5 0.23 g (42%) rosafarbene Kristalle vom Schmp. 124–128°C (Zers.).

$C_{17}H_{26}N_4O_3$ (334.4) Ber. C 61.05 H 7.84 N 16.76 Gef. C 61.56 H 7.46 N 16.27

Allgemeine Darstellungsmethode von N⁴-substituierten 4-Amino-5-nitroso-1,3-diphenyluracilen (**38–43**): 0.01 mol *N*-substituiertes 4-Amino-1,3-diphenyluracil (**26–31**) wird in der 30fachen Menge Wasser suspendiert, 0.02 mol Natriumnitrit zugegeben und nach Kühlen auf 0–5°C unter Rühren mit 40 ml Eisessig versetzt. Man rührt 1 h und saugt dann den roten Niederschlag ab. Die Umkristallisation gelingt aus organischen Lösungsmitteln durch gelindes Erwärmen. Die meisten Verbindungen zeigen bei der Schmelzpunktsbestimmung zunächst unter Entfärbung Cyclisierung zum Xanthin-Derivat und anschließend einen meist unscharfen 2. Schmp. (Tab. 5).

1,3-Dimethyl-5-nitroso-4-(tetrahydrofurfurylamino)uracil (**44**): 3.0 g **32** werden in 20 ml Ethanol mit 5 ml Isoamylnitrit und 3 Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man engt auf ein kleines Volumen ein, stellt in den Eisschrank und saugt am nächsten Tag die rot-violetten Kristalle ab (2.3 g). Umkristallisation aus 40 ml Ethanol mit Aktivkohle ergibt 2.1 g (63%) rot-violette Kristalle, die bei 118°C unter Entfärbung schmelzen, bei weiterem Erhitzen wieder fest werden und bei 210°C einen 2. Schmelzpunkt zeigen.

$C_{11}H_{16}N_4O_4$ (268.3) Ber. C 49.25 H 6.01 N 20.89 Gef. C 49.25 H 5.77 N 21.03

1,3-Diphenylxanthin (**45**): 0.7 g *4-Methylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracil* (**38**) werden in 15 ml DMF 15 min unter Rückfluß erhitzt, wobei Entfärbung eintritt. Man engt i. Vak. ein, be-

Tab. 5. N⁴-Substituierte 4-Amino-5-nitroso-1,3-diphenyluracile 38–43

Ausgangs- substanz g	Umkrist. aus ml	Reakt.- Produkt	Entfärbung °C	Schmp. °C	Ausb. g (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
3.0 26*)	150 Ethanol	38	212	330	2.7 (84)	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₃ (322.3)	Ber. 63.35 4.38 17.38 Gef. 63.22 4.54 17.46
3.2 27	200 Methanol	39		183	2.5 (71)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₃ (350.4)	Ber. 65.13 5.18 15.99 Gef. 65.30 5.16 16.03
3.7 28	275 Methanol	40	130–140	350	3.0 (75)	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ (398.4)	Ber. 69.33 4.55 14.06 Gef. 68.85 4.56 14.03
3.8 29	110 Methanol	41	185	320	3.0 (73)	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ (412.4)	Ber. 69.89 4.89 13.59 Gef. 69.66 4.85 13.73
3.6 30	Aceton/H ₂ O	42		186	2.5 (64)	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ (390.4)	Ber. 67.67 5.68 14.35 Gef. 67.57 5.91 14.16
3.6 31	200 Ethanol	43	170	307	3.1 (79)	C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₄ (392.4)	Ber. 64.28 5.14 14.28 Gef. 64.28 5.18 14.03

*) Reaktionstemp. 40–50°C, 2 h.

Tab. 6. α,ω-Bis(1,3-dimethyluracil-4-ylamino)alkane 53–57

Diamin g	Reakt.- Zeit (h)	Umkrist. aus ml	Reakt.- Produkt	Schmp. in °C	Ausb. g (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
1.8 Ethylendiamin	3	2500 Wasser	53	> 360	5.0 (53)	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₄ (336.4)	Ber. 49.98 5.99 24.98 Gef. 49.95 5.93 25.16
2.2 1,3-Diaminopropan	1	1000 Wasser	54	298–302	4.9 (48)	C ₁₅ H ₂₃ N ₆ O ₄ (350.4)	Ber. 51.42 6.33 23.99 Gef. 51.42 6.31 24.13
2.6 1,4-Diaminobutan	3	1000 Wasser	55	308–310	4.5 (43)	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ O ₄ (364.4)	Ber. 52.73 6.64 23.06 Gef. 52.80 6.55 23.13
3.5 1,6-Diaminohexan	7	2000 Wasser	56	240–242	5.1 (46)	C ₁₈ H ₂₅ N ₆ O ₄ (382.5)	Ber. 55.08 7.14 21.42 Gef. 54.83 7.01 21.12
5.2 1,10-Diaminododecan	3	200 DMF	57	216–218	7.0 (55)	C ₂₂ H ₃₆ N ₆ O ₄ (448.6)	Ber. 58.90 8.09 18.74 Gef. 59.05 7.82 18.32

handelt den Rückstand mit Wasser und saugt den Niederschlag ab (0.59 g). Umkristallisation aus 70 ml Ethanol ergibt 0.45 g (72%) farblose Kristalle vom Schmp. 327–330°C.

$C_{17}H_{12}N_4O_2$ (304.3) Ber. C 67.09 H 3.98 N 18.41 Gef. C 66.91 H 4.21 N 18.10

1,3,8-Triphenylxanthin (46): 0.5 g 4-Benzylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracil (40) werden in 40 ml Ethanol 10 min unter Rühren erhitzt. Die Lösung entfärbt sich unter Abscheidung eines farblosen Niederschlags (0.4 g). Umkristallisation aus 300 ml Ethanol ergibt 0.35 g (70%) farblose Kristalle vom Schmp. 360–365°C.

$C_{23}H_{16}N_4O_2$ (380.4) Ber. C 72.62 H 4.24 N 14.73 Gef. C 72.27 H 4.34 N 14.47

8-Benzyl-1,3-diphenylxanthin (47): 0.6 g 5-Nitroso-1,3-diphenyl-4-(β -phenylethylamino)uracil (41) werden in 20 ml DMF 2 min unter Rückfluß erhitzt, wobei Entfärbung eintritt. Man engt i. Vak. ein, behandelt den Rückstand mit Wasser, saugt den verbleibenden Niederschlag ab (0.53 g) und erhält nach Umkristallisation aus 40 ml DMF/Wasser (1/1) 0.45 g (79%) farblose Kristalle, die ab 290°C sublimieren.

$C_{24}H_{18}N_4O_2$ (394.4) Ber. C 73.08 H 4.60 N 14.21 Gef. C 72.67 H 4.65 N 13.94

1,3-Diphenyl-8-(tetrahydro-2-furyl)xanthin(48): 1.2 g 5-Nitroso-1,3-diphenyl-4-(tetrahydrofurfurylamino)uracil (43) werden in 15 ml DMF 3 min unter Rückfluß erhitzt, wobei Entfärbung eintritt. Man verdünnt mit Wasser, der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und ergibt nach Umkristallisation aus 200 ml Ethanol 0.85 g (74%) farblose Kristalle vom Schmp. 310°C.

$C_{21}H_{18}N_4O_3$ (374.4) Ber. C 67.47 H 5.08 N 14.67 Gef. C 67.37 H 4.85 N 14.97

8-(Tetrahydro-2-furyl)theophyllin(49): 1.7 g 1,3-Dimethyl-5-nitroso-4-(tetrahydrofurfurylamino)uracil (44) werden bis zur Entfärbung 20 min in DMF unter Rückfluß erhitzt. Man engt zur Trockne ein, behandelt mit wenig Wasser und sammelt den Niederschlag (1.6 g). Umkristallisation aus 100 ml Methanol ergibt 1.3 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 223–225°C.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (250.3) Ber. C 52.70 H 5.64 N 22.39 Gef. C 52.68 H 5.54 N 22.47

1,3'-Diphenylspiro[cyclohexan-1,8'-xanthin] (50): 1.5 g 4-Cyclohexylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracil (42) werden in 50 ml DMF 15 min gelinde unter Rückfluß erhitzt, bis sich die rote Lösung entfärbt hat. Man engt i. Vak. ein, behandelt den Rückstand mit Wasser und sammelt den Niederschlag (1.3 g). Umkristallisation aus 100 ml Ethanol/Wasser (1/1) ergibt 1.1 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 229–231°C.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$ (372.4) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.05 Gef. C 70.80 H 5.57 N 15.01

8,8-Dimethyl-1,3-diphenylxanthin (51): 0.5 g 4-Isopropylamino-5-nitroso-1,3-diphenyluracil (39) werden in 200 ml *n*-Propanol 2 h unter Rückfluß gekocht, bis völlige Entfärbung eingetreten ist. Man engt zur Trockne ein, sammelt den Niederschlag (0.35 g) und erhält durch Umkristallisation aus Ether 0.25 g (54%) farblose Kristalle vom Schmp. 220°C.

$C_{19}H_{16}N_4O_2$ (332.4) Ber. C 68.66 H 5.36 N 18.62 Gef. C 68.96 H 5.80 N 18.47

Allgemeine Darstellungsmethode für α,ω -Bis(1,3-dimethyluracil-4-ylamino)alkane (53–57): 10 g 4-Chlor-1,3-dimethyluracil (52)¹³⁾ werden in 100 ml Ethanol mit 0.03 mol α,ω -Diaminoalkan und 5 ml Triethylamin 1–7 h unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein Niederschlag aus der Reaktionslösung abscheidet. Man saugt die Kristalle ab, behandelt mit Wasser und kristallisiert aus Wasser oder DMF zu farblosen Kristallen um (Tab. 6).

Allgemeine Darstellungsmethode für α,ω -Bis(1,3-dimethyl-5-nitrosouracil-4-ylamino)alkane (58 bis 62): 0.01 mol α,ω -Bis(1,3-dimethyluracil-4-ylamino)alkan wird in 100 ml Wasser suspendiert, 3.5 g Natriumnitrit zugegeben und dann unter Rühren mit 20 ml Eisessig angesäuert. Man rührt 3 h bei Raumtemp., saugt den rot- bis violettgefärbten Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und etwas Methanol und trocknet im Vakuumexsiccator über P_2O_5 . Die Rohprodukte sind chromat-

graphisch einheitlich und für die weiteren Umsetzungen rein genug. Eine Umkristallisation gelingt durch vorsichtiges Erwärmen in Acetonitril (Tab. 7).

Tab. 7. α,ω -Bis(1,3-dimethyl-5-nitrosouracil-4-ylamino)alkane 58 – 62

Ausgangs- substanz	Reakt.- Produkt	Entfärbung °C	Schmp. °C	Ausb. g (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
						C	H	N
53	58	160	> 360	1.7 (43)	C ₁₄ H ₁₈ N ₈ O ₆ (394.3)	Ber. 42.50 Gef. 42.41	4.61 4.57	28.33 28.42
54	59	120	> 360	3.9 (95)	C ₁₅ H ₂₀ N ₈ O ₆ (408.4)	Ber. 43.11 Gef. 42.79	4.94 4.75	27.45 27.46
55	60	146	> 360	4.2 (96)	C ₁₇ H ₂₂ N ₈ O ₆ (422.4)	Ber. 45.47 Gef. 45.63	5.25 5.27	26.52 26.59
56	61	110	345 – 350	3.8 (84)	C ₁₈ H ₂₆ N ₈ O ₆ (450.4)	Ber. 47.93 Gef. 48.10	5.82 5.77	24.88 25.10
57	62	114	305	4.6 (92)	C ₂₂ H ₃₄ N ₈ O ₆ (506.5)	Ber. 52.17 Gef. 52.56	6.76 6.46	22.13 21.76

*Bi(theophyllin-8-yl) (63)*²¹⁾: 2.0 g 1,2-Bis(1,3-dimethyl-5-nitrosouracil-4-ylamino)ethan (58) werden in 15 ml DMF 15 min unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung hellt sich auf, und ein orange-farbener Niederschlag scheidet sich ab. Man saugt ab, kocht mit Wasser aus (1.6 g) und kristallisiert aus DMF mit Aktivkohle um: 1.3 g (61%) gelbliches Kristallpulver vom Schmp. > 360°C.

C₁₄H₁₄N₈O₄ (358.3) Ber. C 46.93 H 3.94 N 31.27 Gef. C 47.01 H 3.98 N 31.42

*Bis(theophyllin-8-yl)methan (64)*¹⁹⁾: 3.0 g 59 werden in 100 ml DMF 10 min unter Rückfluß erhitzt, wobei Entfärbung der Lösung eintritt und sich ein gelblicher Niederschlag abscheidet (2.5 g). Er wird abgesaugt, mit Wasser ausgekocht und in verd. Lauge gelöst, mit Aktivkohle behandelt und dann in kochende verd. Essigsäure langsam eingetropft. Es werden 2.3 g (86%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. > 360°C erhalten. Lit.¹⁹⁾ Schmp. > 400°C, ab 320°C Gelbfärbung.

C₁₅H₁₆N₈O₄ (372.4) Ber. C 48.39 H 4.32 N 30.09 Gef. C 48.43 H 4.39 N 30.18

*1,2-Bis(theophyllin-8-yl)ethan (65)*¹⁹⁾: Wie vorstehend aus 1.05 g 60 in 50 ml DMF. Man erhält 0.85 g (89%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. > 360°C. Lit.¹⁹⁾ Schmp. > 390°C.

C₁₆H₁₈N₈O₄ (386.4) Ber. C 49.73 H 4.70 N 29.00 Gef. C 49.56 H 4.58 N 29.39

1,4-Bis(theophyllin-8-yl)butan (66): Wie vorstehend aus 0.8 g 61 durch 5 min Kochen in 30 ml DMF. Das Rohprodukt (0.7 g) wird aus 200 ml DMF mit Aktivkohle umkristallisiert: 0.6 g (81%) farblose Kristalle vom Schmp. > 360°C.

C₁₈H₂₂N₈O₄ (414.4) Ber. C 52.16 H 5.35 N 27.04 Gef. C 51.92 H 5.32 N 26.66

1,8-Bis(theophyllin-8-yl)octan (67): Wie vorstehend aus 1.25 g 62 in 30 ml DMF. Das Rohprodukt (1.0 g) wird aus 50 ml DMF mit Aktivkohle umkristallisiert: 0.9 g (76%) farblose Kristalle vom Schmp. 312 – 315°C.

C₂₂H₃₀N₈O₄ (470.5) Ber. C 56.16 H 6.42 N 23.82 Gef. C 55.74 H 6.38 N 23.32