

Über N-Aminoderivate des Xanthins

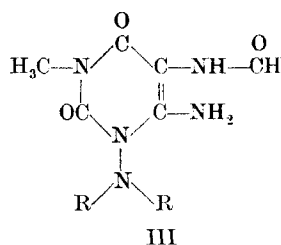
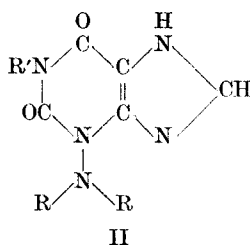
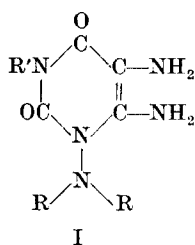
Von HANS-GEORG KAZMIROWSKI, GÜNTHER DIETZ und ERNST CARSTENS

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

3-Dialkylamino-4,5-diamino-uracile setzen sich mit Orthoameisensäureester zu 3-Dialkylaminoxanthinen um. 1-Methyl-3-dialkylamino-4-amino-5-formamino-uracile ergeben beim Erwärmen in Natronlauge ebenfalls Derivate des N-Aminoxanthins. Bei der Alkylierung erfolgt die Substitution in 7- und 9-Stellung. Die Struktur der erhaltenen Xanthinderivate und die ihrer in der voranstehenden Mitteilung beschriebenen Vorprodukte wird durch UV-spektrophotometrische Untersuchungen bewiesen.

Die in der vorausgegangenen Mitteilung¹⁾ beschriebenen 3-Dialkylamino-4,5-diamino-uracile I gehen beim Erhitzen in überschüssigem Orthoameisensäureäthylester in 3-Dialkylamino-xanthine II über.



R bedeutet Alkylgruppen, die auch über eine Methylengruppe oder Sauerstoff ringgeschlossen sein können, R' = H oder CH₃

Die Umsetzung wird durch Essigsäureanhydrid befördert; jedoch ist es unzuweckmäßig, von vornherein ein Gemisch aus gleichen Teilen Orthoameisensäureester und Essigsäureanhydrid²⁾ anzuwenden, weil dann die Diamino-uracile I in 5-Stellung acetyliert werden, während der Orthoameisensäureester nur in untergeordnetem Maße reagiert.

Wenn man aber zur Suspension der 3-Dialkylamino-4,5-diamino-uracile I in siedendem Orthoameisensäureester nur soviel Essigsäureanhydrid zusetzt, daß gerade eine klare Lösung entsteht, wird die Acetylierung weit-

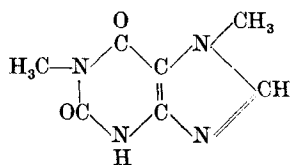
¹⁾ H.-G. KAZMIROWSKI, G. DIETZ u. E. CARSTENS, J. prakt. Chemie, vorstehend.

²⁾ L. GOLDMAN, J. Org. Chem. **21**, 599 (1956); J. A. MONTGOMERY, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1928 (1956); **79**, 5238 (1957).

gehend unterdrückt und beim weiteren Kochen fallen die 3-Dialkylaminoxanthine II in etwa 70%iger Ausbeute aus.

3-Dialkylamino-4,5-diamino-uracile, die in 1-Stellung eine Methylgruppe tragen, lassen sich auch durch Erwärmen ihrer 5-Formamino-derivate III in 1–2 n-Natronlauge in die entsprechenden 1-Methyl-3-dialkylaminoxanthine überführen. Die erhaltenen Xanthinderivate sind jedoch unrein und die Ausbeuten mäßig, weil die Formylgruppe durch das Alkali in einer Nebenreaktion abgespalten wird. Wenn der Substituent in 1-Stellung fehlt, ist die Ringschlußtendenz weit herabgesetzt. Die 3-Dialkylaminoxanthine II kristallisieren aus Wasser oder Alkohol in farblosen, langen, seidigen Nadeln; sie sind amphoter, doch ist der basische Charakter wesentlich schwächer ausgeprägt. Während sich beispielsweise das 3-Dimethylaminoxanthin in wäßrigem Alkali bei einem pH-Wert von 9 glatt löst, sind von den Säuren nur die starken Mineralsäuren zur Salzbildung befähigt, und beim tropfenweisen Zusatz von Alkali zur salzsauren Lösung kristallisiert das 3-Dimethylaminoxanthin schon im Bereich von pH 1 wieder aus.

Die 3-Dialkylaminoxanthine II sind alkylierbar. Als Methylierungsprodukte erwarteten wir dem Coffein strukturell verwandte 3-Aminoderivate des Paraxanthins.



Paraxanthin

Bei der Einwirkung überschüssigen Methyljodids oder Dimethylsulfats auf alkalische Lösungen des 3-Dialkylaminoxanthins II fallen die nicht mehr alkalilöslichen trisubstituierten Xanthine aus. Sie lösen sich nur in sehr viel heißem Wasser oder Alkohol und kristallisieren beim Erkalten in farblosen Nadeln.

Die Ergebnisse der Verbrennungsanalyse stimmen mit den für die zweifach methylierten Produkte berechneten Werten gut überein, jedoch unterscheiden sich die UV-Absorptionsspektren von dem des Coffeins durch das Auftreten eines Vormaximums bei 239 m μ . Die Dialkylaminogruppe in 3-Stellung ist für diese veränderte Absorption nicht verantwortlich zu machen, denn unsere spektrophotometrischen Untersuchungen der Uracile haben keinen Hinweis auf eine nennenswerte Beteiligung dieses Substituenten an den optischen Eigenschaften geliefert.

In der vorausgegangenen Mitteilung¹⁾ ist die Umsetzung von 1,1-disubstituierten Semicarbaziden so formuliert worden, daß die entstehenden Uracile die Dialkylaminogruppe am Stickstoffatom 3 tragen, während doch

formal auch eine Kondensation unter Bildung der isomeren 1-Dialkylamino-uracile denkbar wäre. Im folgenden soll diese Auffassung begründet und das Auftreten des erwähnten Vormaximums im Spektrum der methylierten Xanthine erklärt werden.

1. 1- und 3-monosubstituierte Xanthine unterscheiden sich in ihren UV-Spektren: 3-substituierte Xanthine besitzen nur eine Bande, 1-substituierte dagegen zwei³⁻⁵). Das UV-Spektrum des 3-Dimethylaminoxanthins ist in Abb. 1 dargestellt (vgl. auch Tab. 1), es zeigt nur eine Bande. Damit ist die 3-Stellung der Dimethylaminogruppe gesichert und bewiesen, daß auch die Uracile I den basischen Substituenten in 3-Stellung haben.

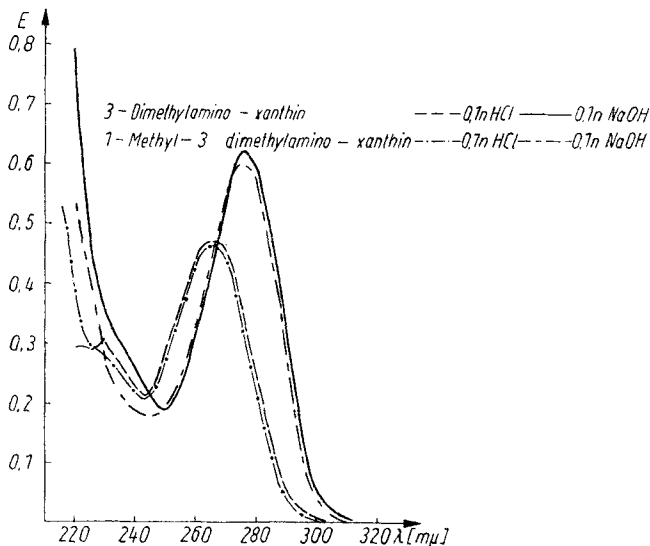


Abb. 1. UV-Spektren mono- und disubstituierter Xanthine ($5 \cdot 10^{-5}$ m)

2. 1,3,7-Trimethylxanthin (Coffein) besitzt sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung nur eine Bande, während 1,3,9-Trimethylxanthin (Isocoffein) in neutraler und alkalischer Lösung zwei Banden aufweist, deren eine im sauren Milieu unterdrückt wird. Das Auftreten der zweiten Bande im Spektrum unserer Methylierungsprodukte deutet also auf eine Substitution in 9- statt in 7-Stellung hin, und tatsächlich verschwindet auch die Vorbande im Spektrum unserer Methylierungsprodukte in

³) J. M. GULLAND, E. R. HOLIDAY u. T. F. T. MACRAE, J. Chem. Soc. (London) **1934**, 1639.

⁴) L. F. CAVALIERI, J. I. FOX, A. STONE u. N. CHANG, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1119 (1954).

⁵) W. PFLEIDERER u. G. NÜBEL, Ann. **647**, 155 (1961).

1 n-Salzsäure. Die Produkte haben also die Konstitution eines 1, 9-Dimethyl-3-dialkylamino-xanthins und sind damit nicht dem Coffein, sondern dem Isocoffein strukturell verwandt (Tab. 1).

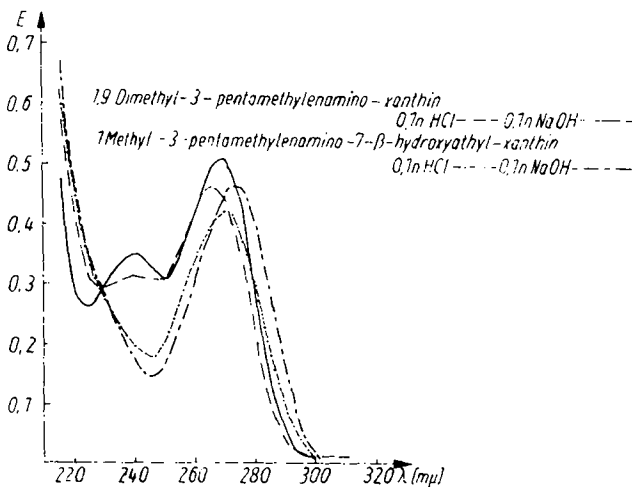


Abb. 2. UV-Spektren trisubstituierter Xanthine ($5 \cdot 10^{-5}$ m)

Tabelle 1

	in 0,1 m HCl		in 0,1 m NaOH		in Wasser	
	λ_{\max} (mμ)	lg ε	λ_{\max} (mμ)	lg ε	λ_{\max} (mμ)	lg ε
3-Dimethylamino-xanthin	265	4,00	275	4,12	270	4,05
1-Methyl-3-dimethylamino-xanthin	264	3,97	274	4,08	269	4,02
3-Methylxanthin ^{b)}			274	4,12 ^{a)}	270	4,05 ^{b)}
1-Methylxanthin ^{b)}			283	4,00 ^{a)}	223	3,52 ^{c)}
					267	4,04 ^{c)}
1,3-Dimethylxanthin ^{b)}			274	4,09 ^{d)}	270	4,02 ^{b)}
1,3,7-Trimethylxanthin ^{b)}					272	4,02 ^{b)}
1,3,9-Trimethylxanthin ^{b)}					237	3,99 ^{b)}
					268	4,00 ^{b)}
1,9-Dimethyl-3-pentamethylen- amino-xanthin	239	3,80	239	3,84	239	3,85
	265	3,96	268	4,00	269	4,01
1-Methyl-3-dimethylamino-β-β'- hydroxyäthyl-xanthin	240	3,80	240	3,85	240	3,85
	265	3,96	266	3,97	267	4,00
1-Methyl-3-pentamethylenamino- 7-β-hydroxyäthyl-xanthin	270	3,93	273	3,96	273	3,96

a) pH = 14, b) pH = 6, c) pH = 5, d) pH = 11.

Bei der Einwirkung von Äthylenchlorhydrin auf die Xanthine II erfolgt im Imidazolring nebeneinander Substitution in 7- und in 9-Stellung. Die beiden Isomeren unterscheiden sich erwartungsgemäß in ihrem optischen Verhalten (Tab. 1), ihre Trennung durch fraktionierte Kristallisation ist zwar mühsam und mit beträchtlichen Substanzverlusten verbunden, jedoch möglich.

Experimenteller Teil

3-Dialkylamino-xanthine

Methode A: 0,1 Mol 3-Dialkylamino-diaminouracil (I) wird in 50 ml Orthoameisensäureäthylester kurz zum Sieden erhitzt. Man läßt etwas erkalten, ehe 10–20 ml Essigsäureanhydrid in kleinen Anteilen zugefügt werden. Im allgemeinen setzt sofort unter Selbsterwärmung die Reaktion ein, in deren Verlauf vorübergehend eine klare Lösung entsteht, aus der beim weiteren Erhitzen (II) in durchschnittlich 70proz. Ausbeute ausfällt. Sobald eine vollständige Lösung entstanden ist, braucht nicht weiteres Essigsäureanhydrid zugefügt zu werden; 20 ml genügen in jedem Falle, und die Reaktion läuft beim weiteren Erhitzen auch dann ab, wenn zwischendurch keine Lösung beobachtet wird. Nach dem Erkalten werden die Rohprodukte abgesaugt und aus Wasser unter Verwendung von Aktivkohle oder aus Äthanol umkristallisiert farblose Nadeln (Tab. 2).

Methode B: 0,1 Mol 1-Methyl-3-dialkylamino-4-amino-5-formamino-uracil (III) wird in 100 ml 1,5-n-NaOH aufgeschlämmt und durch Rühren im siedenden Wasserbad in Lösung gebracht. Danach läßt man erkalten und neutralisiert mit Salzsäure. Dabei fällt (II) als mitunter anfangs öligem Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet wird. Ausbeute an Rohprodukt nicht über 40%; die färbenden Verunreinigungen haften auch beim Umkristallisieren hartnäckig an.

1,9-Dimethyl-3-dialkylamino-xanthine

a) In eine Lösung von 2 g Natrium in 100 ml Äthanol bringt man 0,05 Mol 3-Dialkylamino-xanthin und fügt 20 g Methyljodid zu. Aus der vorübergehend klaren Lösung fällt das Methylierungsprodukt aus. Rohausbeuten 40–50% d. Th. Reinigung durch Kristallisation aus Wasser oder Äthanol.

b) Man löst 0,1 Mol 3-Dialkylamino-xanthin in 125 ml 2-n Natronlauge und tropft unter Rühren bei 40–50°C 25 g Dimethylsulfat zu. Die entstandene Fällung wird abgesaugt. Rohausbeute 20–30% d. Th.

3-Pentamethylenamino-9-β-hydroxyäthyl-xanthin

12 g (0,05 Mole) 3-Pentamethylenamino-xanthin werden in 100 ml Wasser aufgeschlämmt. Dann löst man 6 g (0,15 Mole) NaOH zu 12 ml wäßriger Natronlauge und fügt von dieser Lösung jede Stunde 1 ml sowie 1 ml Äthylenchlorhydrin zur Aufschlämmung, die auf 50°C gehalten und kräftig geschüttelt wird. Insgesamt werden 12 ml Äthylenchlorhydrin zugefügt. Am Schluß geht alles in Lösung, beim Stehen über Nacht kristallisieren 2 g farbloser Nadeln (15% d. Th.).

Fp. 292–293°C (aus Wasser)

$C_{12}H_{17}N_5O_3$ (279,30) ber.: C 51,60% H 6,14% N 25,08%
gef.: 51,73% 6,29% 25,20%

1-Methyl-3-pentamethylenamino-9- β -hydroxyäthyl-xanthin und 1-Methyl-3-pentamethylenamino-7- β -hydroxyäthyl-xanthin

25 g (0,1 Mol) 1-Methyl-3-pentamethylenamino-xanthin werden in 100 ml Wasser von 50–60 °C gerührt. Dann löst man 6 g NaOH zu 10 ml konz. wäßriger Natronlauge und läßt diese Lösung im Verlauf von 3–4 Stunden zutropfen, während gleichzeitig 10 ml Äthylenchlorhydrin zugefügt werden (je 0,15 Mole). Rohausbeute 22–24 g (70–80%).

Durch Umkristallisieren aus Äthanol trennt man unverändertes Ausgangsprodukt, 7- β -Hydroxyäthyl- und 9- β -Hydroxyäthylverbindung voneinander. Das 7 Derivat ist am leichtesten löslich.

Tabelle 2
N-Aminoderivate des Xanthins

substituiertes Xanthin	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Fp. °C	Wasserlöslichkeit bei	
				100 °C	20 °C
3-Dimethylamino-	$C_7H_9N_5O_2$	195,18	310 (Z)	1:100	1:500
3-Pentamethylenamino-	$C_{10}H_{13}N_5O_2$	235,24	290 (Z)	1:400	1:800
3-Morpholino-	$C_9H_{11}N_5O_3$	237,22	315 (Z)	1:30	1:170
3-Dibenzylamino-	$C_{19}H_{17}N_5O_2$	347,33	325 (Z)	1:10000	1:25000
1-Methyl-3-dimethylamino-	$C_8H_{11}N_5O_2$	209,21	290 (Z)	1:80	1:500
1-Methyl-3-pentamethylenamino-	$C_{11}H_{15}N_5O_2$	249,27	250–251	1:100	1:600
1-Methyl-3-morpholino-	$C_{10}H_{13}N_5O_3$	251,24	317 (Z)	1:500	1:2000
1,9-Dimethyl-3-dimethylamino-	$C_9H_{13}N_5O_2$	223,23	298 (Z)	1:300	1:1000
1,9-Dimethyl-3-pentamethylenamino-	$C_{12}H_{17}N_5O_2$	263,30	285 (Z)	1:1000	1:5000
1,9-Dimethyl-3-morpholino-	$C_{11}H_{15}N_5O_3$	265,27	320 (Z)	1:500	1:2000
1-Methyl-3-dimethylamino-9- β -hydroxyäthyl-	$C_{10}H_{15}N_5O_3$	253,26	255–256	1:3	1:30
1-Methyl-3-pentamethylenamino-9- β -hydroxyäthyl-	$C_{13}H_{19}N_5O_3$	293,32	253–254	1:5	1:50
3-Pentamethylenamino-9- β -hydroxyäthyl-	$C_{12}H_{17}N_5O_3$	279,30	292–293	1:200	1:400
1-Methyl-3-dimethylamino-7- β -hydroxyäthyl-	$C_{10}H_{15}N_5O_3$	253,26	Z ab 100	l. l.	l. l.
1-Methyl-3-pentamethylenamino-7- β -hydroxyäthyl-	$C_{13}H_{19}N_5O_3$	293,32	173–176	l. l.	l. l.
1-Methyl-3-morpholino-7- β -hydroxyäthyl-	$C_{12}H_{17}N_5O_4$	295,30	200 (Z)	l. l.	l. l.

Die angegebenen Schmelzpunkte sind nach KOFLER bestimmt worden.

Unsere Reinausbeuten lagen beim 7-Derivat, Fp. 173–176 °C, bei 15%, beim 9-Derivat, Fp. 253–254 °C, bei 20%.

$C_{13}H_{19}N_5O_2$ (293,32) ber.:	C	53,23%	H	6,53%	N	23,88%
Produkt Fp. 173–76° gef.:		53,34%		6,61%		24,21%
Produkt Fp. 253–54° gef.:		53,20%		6,37%		24,16%

Dresden, VEB Arzneimittelwerk, Forschungsabteilung I*).

Bei der Redaktion eingegangen am 3. Juli 1962.

*) Anschrift des Verfassers: Dr. H.-G. KAZMIROWSKI, Radebeul 2, Dr.-Külz-Str. 34.