

Die Alkylierung von 5-Nitrosouracilderivaten - eine neue

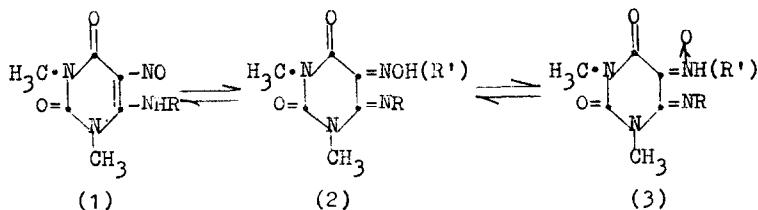
Coffein-Synthese

Von Dr. H. Goldner, Dr. G. Dietz und Dr. E. Carstens
 VEB Arzneimittelwerk Dresden, Radebeul
 Forschungsabteilung I

(Received 15 June 1965)

Wir berichteten bereits über eine neue Xanthinsynthese 17 und die allgemeine Anwendung dieser Methode 27, die zur erstmaligen Herstellung von 8.8-disubstituierten 8H-Xanthinen, 8H-Xanthin-7-N-oxiden, 3H-Pyrimido[5,4-c]-1.2.5-oxadiazinen, 7-Hydroxyxanthinen, Alloxazin-5-N-oxiden und zu Alloxazinen führte 37.

Bei den dabei durchgeführten Strukturaufklärungen sind auch 4-Alkyl-amino-5-nitrosouracilderivate (1) mit Diazomethan, Methyljodid oder Dimethylsulfat methyliert worden.



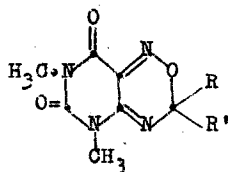
- R = a: $-\text{C}_6\text{H}_{11}$ R' = CH_3
 b: $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 c: $-\text{CH}_3$
 d: $-\text{C}_2\text{H}_5$
 e: $-\text{i-C}_4\text{H}_9$

Analog den Oximen 47 sind von den möglichen tautomeren Formen (2, 3)

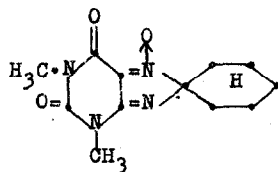
bei der Methylierung O- und N-Methylderivate (2, 3; $R' = \text{CH}_3$) zu erwarten.

Von (1a, 1b) werden mit Diazomethan vorwiegend die O-Methylderivate (2a, 2b; $R' = \text{CH}_3$) als viskose Flüssigkeiten erhalten, deren UV-Spektren und Reduktionspotentiale denen der entsprechenden 3H-Pyrimido[5,4-c]-1,2,5-oxadiazinderivate (4a, 4b) gleichen.

Bei der Methylierung von (1a) mit Methyljodid wird eine viskose braune Flüssigkeit erhalten, aus der das N-Methylderivat (3a, $R' = \text{CH}_3$) vom Schmelzpunkt $126-128^\circ\text{C}$ kristallin gewonnen werden kann. UV-Spektrum und Reduktionspotential entsprechen völlig denen des 8,8-Pentamethylen-8H-theophyllin-7-N-oxids (5), Schmelzpunkt $101-102^\circ$



(4)

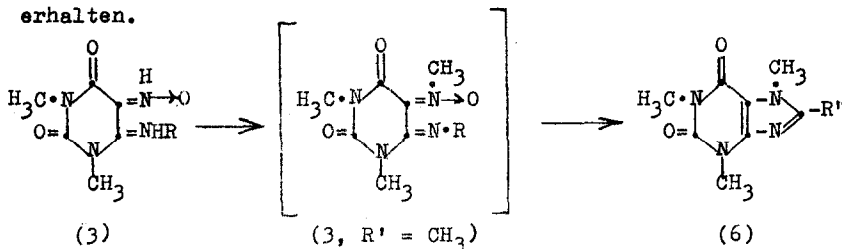


(5)

$R, R' = \text{a: } -(\text{CH}_2)_5$

b: $-\text{CH}_3$

Bei der Umsetzung der Verbindungen 1c-e mit Diazomethan werden dagegen sofort - auch unter Eiskühlung - die Coffeinderivate (6a - c) erhalten.



(3)

(3, $R' = \text{CH}_3$)

(6)

R = c: -CH ₃	R" = a: -H Schmp. 235-236°
d: -C ₂ H ₅	b: -CH ₃ " 210-212°
e: -i-C ₄ H ₉	c: -i-C ₃ H ₇ " 142-144°

Diese bevorzugte Xanthinbildung ist eine Folge der bei der Methylierung von 1c - e entstehenden N-Methyl-derivate (3c - e; R' = CH₃), die sofort, d. h. im Moment ihrer Entstehung, unter Dehydratisierung in (6) übergehen. Das bedeutet ferner, daß die Fixierung der N-Oxid-Struktur (3) von (1) zu einer weiteren Erleichterung der Dehydratisierung führt [17]. (3a, R' = CH₃) kann dagegen isoliert werden, weil keine Dehydratisierung nach der Methylierung mehr möglich ist. (CH-Gruppe in α -Stellung zur 4-Aminogruppe).

Die Bildung von (6) setzt die bevorzugte Entstehung der N-Methyl-derivate (3, R' = CH₃) [27] voraus, da eine Dehydratisierung von (2, R' = CH₃) nicht möglich erscheint.

Das aufgeführte Verfahren stellt damit eine weiter vereinfachte Coffein-Synthese dar, die in nur einem Reaktionsschritt von (1c) unter milden Bedingungen zu (6a) führt. Als Methylierungsmittel sind neben Diazomethan auch Methylhalogenide oder Dimethylsulfat geeignet. Die Reaktion läßt sich allgemein mit Alkylhalogeniden, Dialkylsulfaten oder Diazoalkanen ausführen, so daß in nur einer Reaktion die Synthese von 7- bzw. 7.8-disubstituierten Xanthinderivaten aus (1) möglich ist.

Literatur:

- [17] H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, *Naturwissenschaften* **51**, 137 (1964)
 [27] H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, *Z. Chem.* **4**, 454 (1964)

- [3] Siehe hierzu auch DAS 1 189 554 vom 25. 3. 1965, Franz. Pat. 1 367 786, C. A. 62, 575 (1965)
Franz. Pat. 1 367 785, C. A. 62, 1673 (1965) (in dieser Anmeldung wurden die 3H-Pyrimido[5,4-g]-1.2.5-oxadiazine noch als 8H-Xanthin-7-N-oxide bezeichnet).
Franz. Pat. 1 365 640, C. A. 61, 16080 (1964)
DAS 1 192 654 vom 13. 5. 1965
- [4] G. W. Wheland, Advanced Organic Chemistry, New York, John Wiley & Sons, Inc., 2. Aufl. 1957, Seite 336.
- [5] B. Bistert, R. Müller, H. Selzer u. E.-A. Hackmann, Chem. Ber. 97, 2469 (1964)