

524

Q

2)

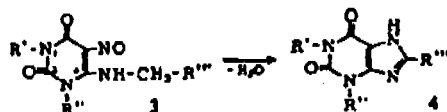
WHITEHEAD, CALVERT W. ET AL: "Exchange
amination. Alkyl- and arylaminopyrimidines
and purines"
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
vol. 82, 1960, pages 3971-3974,
XP002294078

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Artículos mencionados.



R' und/oder R'' = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl

R''' = H, Alkyl, Hydroxyalkyl, Dialkylaminoalkyl, Aryl, Aralkyl oder Alkoxy-carbonyl

Praktisch quantitativ erhält man so z. B. aus 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-nitroso-uracil¹⁾ Theophyllin. Die Dehydratisierung kann durch Erhitzen in Äthanol, Butanol, Xylol oder Dimethylformamid, aber auch durch trockenes Erhitzen herbeigeführt werden.

Nach dem neuen Verfahren werden bei der Theophyllin- bzw. Coffein-Herstellung gegenüber der Traube-Synthese zwei Reaktionsstufen eingespart, und zwar Reduktion und Formylierung. Von besonderer Bedeutung ist der Wegfall der Reduktion, da 4,5-Diamino-uracile an der Luft zu oxydativen Selbstkondensationen²⁾ neigen und dadurch Verunreinigungen entstehen. Die Wasserabspaltung aus 3 ist auch in technischem Maßstab einfach durchzuführen.

Geschwindigkeit der Wasserabspaltung

Die Dehydratisierungsgeschwindigkeit von 3 wird durch die Substituenten R', R'' und R''' erheblich beeinflusst. Befinden sich in 1- und 3-Stellung Wasserstoffatome, so ist die Dehydratisierung im Vergleich zu Verbindungen mit Alkylgruppen in diesen Stellungen sehr erschwert. Da solche Uracilderivate in der Lactimform vorliegen können, ist die Ausbildung von tautomeren Isonitrosostrukturen erschwert, die eine Voraussetzung für die Wasserabspaltung ist. Es gelang bisher nicht, 4-Methylamino-5-nitroso-uracil zu dehydratisieren.

Ein Wasserstoffatom in 3-Stellung erschwert ebenfalls die Dehydratisierung gegenüber 1,3-dialkylierten Derivaten. Bei Verbindungen mit Wasserstoff in 1-Stellung gleicht die Reaktionsgeschwindigkeit annähernd derjenigen von 1,3-dialkylierten Derivaten.

Pfleiderer und Nübel³⁾ beschrieben bei der Schmelzpunktsbestimmung des 3-Methyl-4-methylamino-5-nitroso-uracils einen Farbumschlag von rot nach farblos. Die Farbveränderung beruht auf der Dehydratisierung des Nitrosoderivates zum 3-Methyl-xanthin. Diese bemerkenswerte Erscheinung wurde damals nicht gedeutet. Das Vor-

¹⁾ E. C. Taylor Jr., H. M. Loux, E. A. Falco und G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. 77, 2243 (1955).

²⁾ H.-G. Kaszmirowski, H. Goldner und E. Corstens, J. prakt. Chem., im Druck.

³⁾ W. Pfeiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. 647, 155 (1961).

liegen einer neuen Reaktion wurde — wie auch an anderen Beispielen^{3,4,9} — nicht erkannt; sämtliche Entfärbungen, die in Wirklichkeit in Dehydratisierungen der Nitroso-uracilderivate ihre Ursache hatten, hat man als Schmelz- bzw. Zersetzungserscheinungen gewertet. Für 4-Benzylamino-5-nitroso-uracil¹⁰ wurde ein Schmelzpunkt von 225 bis 226° angegeben, obwohl die Substanz bei dieser Temperatur nur entfärbt (dehydratisiert) wird und das dabei entstandene 8-Phenyl-xanthin bis 360° nicht schmilzt.

Auch der Substituent an der 4-Aminogruppe beeinflußt die Dehydratisierungsgeschwindigkeit. Eine zusätzliche Aktivierung der Methylengruppe durch Carboxyl- oder Phenylreste bewirkt eine besonders rasche Wasserabspaltung.

Bei der Nitrosierung von 4-Benzylamino-uracilderivaten, die in den Stellungen 1,3 oder 3 substituiert sind, wie z. B. 1,3-Dimethyl-, 1,3-Dibutyl-, 1,3-Diphenyl-, 3-Benzyl- oder 3-Methyl-4-benzylamino-uracil, entstehen deshalb die 5-Nitroso-derivate 3 nur vorübergehend, da sich diese schon bei Raumtemperatur sofort oder in wenigen Minuten zu 8-Phenyl-xanthinen cyclisieren. Bei der Nitrosierung von 1,3-Dimethyl-4-äthoxycarbonylmethylamino-uracil wird nach kurzfristigem Auftreten der roten Nitrosoverbindung sofort das entsprechende 8-Äthoxycarbonyl-theophyllin erhalten.

Im Gegensatz dazu können die Nitrosoderivate von 4-Benzylamino-uracil¹⁰ und seiner 1-substituierten Derivate, wie z. B. 1-Methyl-, 1-Phenyl- und 1-Benzyl-4-benzylamino-uracil, isoliert werden. Sie lassen sich nachträglich zu den entsprechenden Xanthinen dehydratisieren. Infolge der Aktivierung der Methylengruppe gelingt die Dehydratisierung noch leicht. Sie ist aber sehr erschwert oder nicht möglich, wenn eine zusätzliche Aktivierung fehlt.

4-Dialkylamino-5-nitroso-uracile und 4-Amino-5-nitroso-pyrimidine

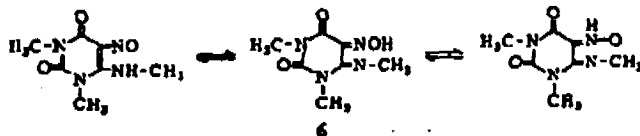
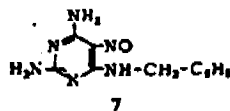
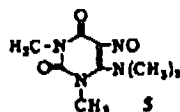
In der 4-Aminogruppe disubstituierte Uracilderivate wie 1,3-Dimethyl-4-dimethylamino-5-nitroso-uracil (5) und sein 4-Diäthylaminoanalogon konnten nicht zu 9- bzw. 3,9-substituierten Xanthinen dehydratisiert werden. Wir stellten fest, daß die Hydrolyseempfindlichkeit der 5-Nitroso-uracilderivate mit der Zahl der Substituenten in der 4-Aminogruppe stark ansteigt, so entsteht z. B. bei der Nitrosierung von 1,3-Dimethyl-4-dimethylamino-uracil¹¹ sehr schnell das Hydrolyseprodukt 1,3-Dimethyl-violursäure, während 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-nitroso-uracil (6) erst beim Erhitzen in wäßriger Lösung zur 1,8-Dimethyl-violursäure hydrolysiert wird.

¹¹ W. Pfeiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. 631, 172 (1960).

⁹ G. Nübel und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 95, 1605 (1962).

¹⁰ C. W. Whitehead und J. J. Traverso, J. Amer. chem. Soc. 82, 3971 (1960).

Ein Vergleich der Strukturformeln von 5 und 6 zeigt, daß bei 5 die Bildung von tautomeren Strukturen nicht möglich ist – sämtliche Bindungen sind festgelegt – während 6 tautomere Formen ausbilden kann.



Dieser Vergleich deutet darauf hin, daß die Ausbildung der tautomeren Isonitrosostrukturen eine Voraussetzung für die Dehydratisierung ist. Im weiteren Verlauf unserer Arbeiten konnten wir feststellen, daß die Ausbildung der *N*-Oxid-Struktur der Nitrosouracilderivate von besonderer Wichtigkeit ist. Eine Fixierung dieser tautomeren Form, z. B. durch Methylierung, führt zu sofortiger Dehydratisierung¹¹⁾.

Versuche zur Übertragung der Dehydratisierung von 5-Nitroso-uracil auf 5-Nitroso-pyrimidin-derivate führten zu keinem Erfolg. So konnten wir die von Pfeiderer und Lohrmann¹²⁾ beschriebenen, in der 4-Aminogruppe substituierten 5-Nitroso-pyrimidin-derivate nicht dehydratisieren. Selbst am 2,6-Diamino-4-benzylamino-5-nitroso-pyrimidin (7) ließ sich trotz der Aktivierung der Methylengruppe keine Cyclisierung erzielen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem postulierten Vorliegen von tautomeren Isonitrosoformen als Voraussetzung für die Dehydratisierung. Das aromatische System in 7 verhindert die Ausbildung tautomerer Formen.

Ausgangsprodukte

Die benötigten Uracil-derivate 9 sind aus 4-Chlor-uracil-derivaten 8 und primären Aminen leicht zu erhalten^{3,4,7,8,9)}. Nach diesem Verfahren wurde eine Reihe 4-substituierter Uracil-derivate hergestellt (vgl. Tab. 2, S. 153). Für einige bereits beschriebene Verbindungen wurden einfachere Synthesen entwickelt.

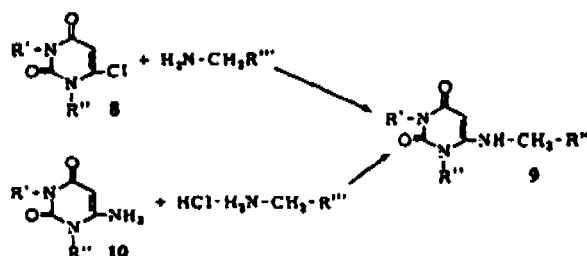
Die durch saure Kondensation von *N,N'*-Dibutyl-harnstoff mit Malonsäure erhältliche 1,3-Dibutyl-barbitursäure wurde mit POCl_3 /4% Wasser³⁾ in 1,3-Dibutyl-4-chlor-uracil übergeführt. Dieses zeigt eine geringere Reaktionsfähigkeit gegenüber

¹¹⁾ H. Goldner, G. Dietz und E. Correns, *Tetrahedron Letters* [London] 31, 2701 (1965).

¹²⁾ W. Pfeiderer und R. Lohrmann, *Chem. Ber.* 94, 2708 (1961).

Labbe Ann. Chem. 56, 991

7



Aminen als 1,3-Dimethyl-4-chlor-uracil¹³⁾. Das auf dem gleichen Wege hergestellte 1,3-Diphenyl-4-chlor-uracil konnte mit Butylamin unter Normaldruck in Butanol nicht umgesetzt werden.

Durch Chlorierung von *N*-monosubstituierten Barbitursäuren^{9,13)} (*N*-Methyl-, *N*-Phenyl- und *N*-Benzyl-barbitursäure) mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von 4% Wasser wurden die 1-substituierten 4-Chlor-uracilderivate erhalten. Bei nur in 1-Stellung substituierten Uracilen wird die Reaktionsfähigkeit des 4-ständigen Chloratoms gegenüber Aminen durch die mögliche Monoanionbildung verringert¹⁴⁾.

Weitere 4-Alkylamino-uracilderivate 9 wurden durch *Umaminierung* von 4-Amino-uracildervaten 10 nach *Whitehead und Traverso*¹⁰⁾ hergestellt. Dieses Verfahren liefert vor allem bei höher siedenden Aminen (Benzylamin, Cyclohexylamin oder Anilin) gute Ausbeuten. Bei niederen Alkylaminen kann nach *Curran und Angier*¹⁵⁾ in einer Amin-Acetat-Schmelze gearbeitet werden.

Die *Umaminierungsreaktionen* dienen vor allem zur Herstellung von 3-substituierten Uracildervaten, da 3-substituierte 4-Chlor-uracile nicht zugänglich sind. Man kann sie deshalb nur über 1,3-unsubstituierte Uracile mit nachfolgender Alkylierung¹⁶⁾ erhalten. Auch 4-Amino-uracil ist einfacher herzustellen als 4-Chlor-uracil, so daß die *Umaminierung* hier vorteilhafter ist.

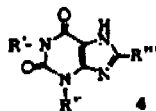
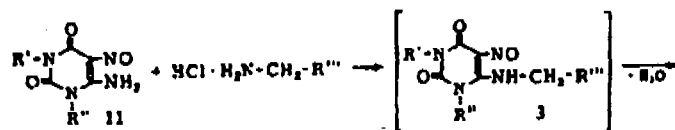
Die *Nitrosierung* der Uracilderivate 9 läßt sich in Wasser mit Natriumnitrit/Salzsäure oder in Alkohol mit Isoamylnitrit ausführen. Bei leicht in Wasser löslichen Nitrosoderivaten wird zweckmäßig in Alkohol nitrosiert.

Es gelang, die *Umaminierungsreaktion* mit der *Dehydratisierungsreaktion* zu kombinieren. Wir erhielten aus 1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitroso-uracil mit Benzylamin-hydrochlorid/Benzylamin in einem Schritt 8-Phenyl-theophyllin in Ausbeuten bis zu 80%. Auf diesem Wege sind auch 8-Phenyl-xanthin, 3-Methyl- und 3-Benzyl-8-phenyl-xanthin aus 11 und Benzylamin-hydrochlorid hergestellt worden.

¹³⁾ K. K. Gauri, Dtsch. Bundes-Pat. 1 139 505 v. 15. 11. 1962, Robugen GmbH [C. A. 58, 7952 (1963)].

¹⁴⁾ W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. 677, 113 (1964).

¹⁵⁾ W. V. Curran und R. B. Angier, J. org. Chemistry 28, 2672 (1963).

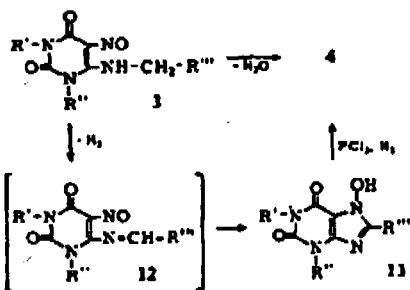


Die Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitroso-uracil mit Methylamin-hydrochlorid oder anderen niederen Alkylamin-hydrochloriden liefern geringere Ausbeuten.

7-Hydroxy-xanthine

Aus den alkoholischen Nitrosierungsmutterlaugen konnten Substanzen isoliert werden, die in saurem Medium ein den Xanthinen 4 ähnliches UV-Spektrum zeigen, deren Analysenwerte aber nahezu denen der Nitrosouracile 3 entsprechen. Durch Methylierungsversuche sowie durch die UV- und IR-Spektren konnten wir diese Nebenprodukte als 7-Hydroxy-xanthine 13, d. h. als Vertreter eines noch nicht beschriebenen Verbindungstyps, identifizieren.

Wir stellten fest, daß 3 durch Oxydationsmittel über das intermediär entstehende Dehydrationsprodukt 12 sofort in 13 umgewandelt wird. Als Oxydationsmittel wirkt die in der Nitrosierungsmutterlauge vorhandene salpetrige Säure.



Das Vorliegen einer Hydroxystruktur wurde schon bei dem 5-Amino-1-hydroxy-2-phenyl-1,3,4-triazalinden¹⁶ vermutet. Kürzlich beschrieben Allan und Allan¹⁷

¹⁶ G. M. Timmis, D. G. J. Felton und T. S. Osden, Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Pteridines, J. & A. Churchill, Ltd., London 1954, S. 97.

¹⁷ F. J. Allan und G. C. Allan, Chem. and Ind. 44, 1637 (1964).

a

1-Hydroxy-imidazole sowie Taylor und Garcia¹⁸⁾ 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin, das noch als 8-Phenyl-theophyllin-7-N-oxid formuliert und auf einem unabhängigen Wege hergestellt wurde.

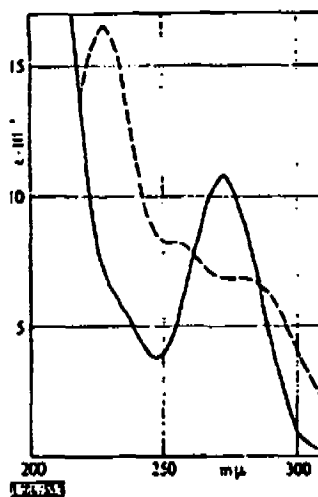


Abbildung 1. UV-Spektren von 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin (13) bei pH 1 (—) und pH 13 (---)

Das UV-Spektrum von 13 in saurem Medium (vgl. Abb. 1) ist identisch mit den Spektren von 7-Methoxy-8-isopropyl-theophyllin und 7-Methyl-8-isopropyl-theophyllin (vgl. Abb. 2). Im alkalischen Medium beobachtet man eine tautomere Verschiebung des Elektronensystems von 13 (Abb. 1), die wegen der Fixierung beim 7-Methoxyderivat von 13 nicht möglich ist (Abb. 2). Da die Konstitution von 7-Methyl-8-isopropyl-theophyllin zweifelsfrei feststeht, ist erwiesen, daß das Neutralmolekül von 13 eine 7-Hydroxyverbindung und kein 7-N-Oxid darstellt. Die UV-Spektren von 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin (16) sind wegen der erweiterten Konjugation bathochrom verschoben (Abb. 3).

Der Reaktionsverlauf läßt eine formale Ähnlichkeit mit der Nitroso-Methylen-Kondensation (Ehrlich-Sachs-Reaktion) erkennen, bei der aus aromatischen Nitrosoverbindungen und reaktionsfähigen Methylengruppen, z. B. mit Benzylcyanid, in alkalischer Lösung Anile und Nitrone entstehen. Nach Kröhnke, Leister und Vogt¹⁹⁾ sind im Prinzip beide Reaktionen, Dehydratisierung zum Anil bzw. Dehydrierung zum

¹⁸⁾ E. C. Taylor und E. E. Garcia, J. Amer. chem. Soc. 86, 4721 (1964).

¹⁹⁾ F. Kröhnke, H. Leister und J. Vogt, Chem. Ber. 90, 2792 (1957).

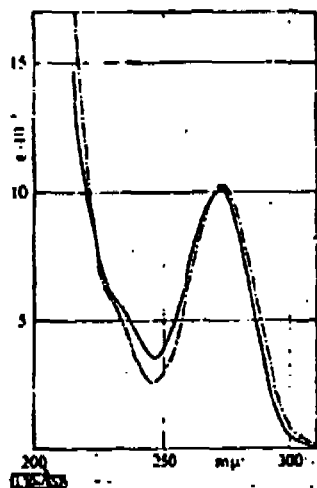


Abbildung 2. UV-Spektren von 7-Methyl-8-isopropyl-theophyllin bei pH 1 (—) und von 7-Methoxy-8-isopropyl-theophyllin bei pH 1 sowie pH 13 (---)

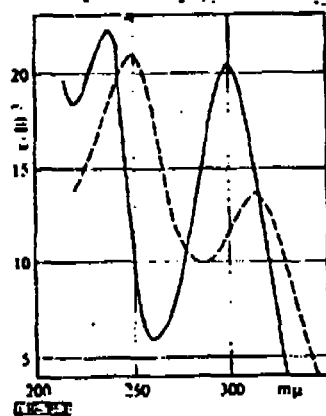
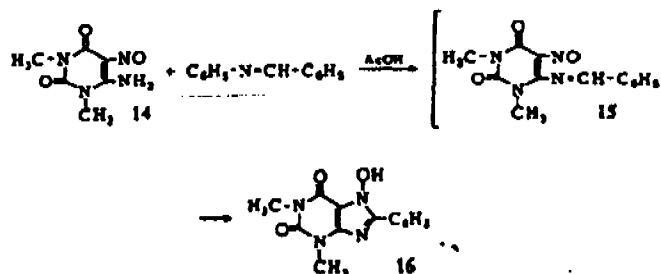


Abbildung 3. UV-Spektren von 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin (16) bei pH 1 (—) und pH 13 (---)

Nitron, möglich, wenn ein Oxydationsmittel zugegen ist. In besonderen Fällen wirkt die Nitrosoverbindung selbst als solches. Als mögliches Zwischenprodukt wird ein Oxim angenommen, das entweder dehydratisiert oder dehydriert werden kann.

Der vorgeschlagene Reaktionsverlauf stimmt mit Ergebnissen von *Timmis, Cooke und Spickett*²⁰⁾ überein. Wir konnten feststellen, daß bei der Nitrosierung von 1,3-Dimethyl-4-benzylamino-uracil mit überschüssigem Isoamylnitrit neben 8-Phenyl-theophyllin nur Benzaldehyd und 1,3,6,8-Tetramethyl-2,4,5,7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5,4-*g*]pteridin²¹⁾ erhalten wird. Es muß daher ein Azomethin 12 als Zwischenprodukt angenommen werden, das im sauren Milieu der Nitrosierungslösung hydrolysiert wird, bevor die Cyclisierung zum 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin eintritt.

Nach *Timmis, Cooke und Spickett*²⁰⁾ stellten wir 7-Hydroxy-xanthinderivate 13 her. 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin (16) konnte z. B. durch Reaktion von 1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitroso-uracil (14) mit Benzaldehydanil in Eisessig²²⁾ erhalten werden.



Die 7-Hydroxy-xanthine 13 bzw. 16 unterscheiden sich in ihren Eigenschaften grundsätzlich von den Purin-7-*N*-oxiden²⁰⁾. Während letztere in saurer Lösung sehr leicht hydrolysieren, sind die 7-Hydroxy-xanthine hierin stabil. Sie geben wie Hydroxamsäuren mit Eisen(III)-chlorid eine intensive Blaufärbung, die bei echten *N*-Oxiden nicht auftritt. Bei Zugabe von Methyljodid zu Purin-*N*-oxiden tritt Jodabscheidung ein.

Durch Methylierung von 13 und 16 mit Diazomethan, Methyljodid oder Dimethylsulfat wurden 7-Methoxyderivate erhalten, wie auch *Taylor und Garcia*¹⁸⁾ an 16 feststellten. Sie erhielten bei der Herstellung von 16 aus 14 und Benzaldehyd in Dimethylformamid gleichfalls das 1,3,6,8-Tetramethyl-2,4,5,7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5,4-*g*]pteridin als Nebenprodukt.

²⁰⁾ G. M. Timmis, J. Cooke und R. G. W. Spickett, Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Purines, J. & A. Churchill, Ltd., London 1957, S. 139.

²¹⁾ W. Pfleiderer und H. Ferch, Liebigs Ann. Chem. 515, 52 (1938).

²²⁾ J. H. Lister, Rev. pure appl. Chem. 11, 191 (1961) [C. A. 56, 10149 (1962)].

Die 7-Hydroxy-xanthine 13 können mit Phosphortrichlorid zu den Xanthinen 4 jesoxydiert werden oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu 4 reduziert werden.

Die Nitrosouracilderivate 3 unterliegen in Gegenwart eines Oxydationsmittels sowohl der Dehydratisierung als auch der Dehydrierung. Zur Herstellung von reinen Xanthinen 4 muß man daher die Nitrosoderivate 3 – wenn möglich – aus der Nitrosierungslösung isolieren und in einem der aufgeführten Lösungsmittel erhitzen.

Zur Gewinnung der 7-Hydroxyderivate 13 ist dagegen ein Erhitzen der Nitrosierungslösung mit überschüssigem Nitrosierungsmittel erforderlich. Dabei werden jedoch gleichzeitig die Xanthine 4 mitgebildet, da die Dehydratisierung bevorzugt erfolgt. Die 7-Hydroxyderivate 13 lassen sich aber infolge ihrer stärker sauren Eigenschaften leicht abtrennen. Aus einer Lösung beider Alkalisalze fällt mit Kohlensäure zuerst nur das Xanthin 4 aus, während das 7-Hydroxyderivat 13 erst nach Zusatz von Mineralsäure ausgefällt wird.

Beschreibung der Versuche

1,3-Dibutyl-barbitursäure. – Zu 310 g Dibutylarnstoff und 220 g Malonsäure in 350 ccm Essigsäure (bei 60–70° gelöst) tropft man im Verlauf von 1 Side. 720 ccm Acetanhydrid und steigert die Temperatur auf 90°. Nach 6stdg. Rühren läßt man über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man dampft i. Vak. ab und versetzt den Rückstand mit 180 ccm absol. Äthanol. Ausbeute 20 g vom Schmp. 48–49°. Schmp. 49–50° (aus Äthanol/Wasser). Die Mutterlauge wird i. Vak. zur Trockne gebracht und die rohe Säure über das Natriumsalz gereinigt. Rohausbeute 74% d. Th.

$C_{12}H_{20}N_2O_3$ (240.3) Ber. C 59.98 H 8.39 N 11.66 Gef. C 60.27 H 8.22 N 11.77

substituierte 4-Chlor-uracile

1,3-Dibutyl-4-chlor-uracil. – Zu einer Mischung von 240 g roher 1,3-Dibutyl-barbitursäure mit 50 ccm Wasser tropft man 1200 ccm $POCl_3$. Anschließend wird 40 Min. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. abgedampft und auf Eis gegossen. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert, das mit $CaCl_2$ getrocknet und danach abdestilliert wird. Das Rohprodukt wird i. Vak. destilliert. Sdp.₁₀ 184°, Sdp._{0.4} 146°, Ausbeute 82% d. Th.

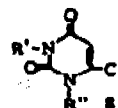
Derivate des 4-Amino-uracils

Methode A: 1,3-Dimethyl-4-isobutylamino-uracil. – 8.7 g (0.05 Mol) 1,3-Dimethyl-4-chlor-uracil werden mit 10 g (0.14 Mol) Isobutylamin 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und saugt ab. Ausbeute 74% d. Th. vom Schmp. 150–161° (aus Wasser).

Methode B: 1,3-Dimethyl-4-phenäthylamino-uracil. – 8.7 g 1,3-Dimethyl-4-chlor-uracil werden mit 12 g β -Phenäthylamin in 20 ccm Äthanol 1 Side. unter Rückfluß gekocht. Die Kristalle werden abgesaugt und in Wasser suspendiert, um das Amin-hydrochlorid herauszulösen. Die Mutterlauge wird eingeengt und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Ausbeute 87%, Schmp. 170–172°. Schmp. 181–183° (aus Äthanol).

13

Tabelle I. Substituierte 4-Chlor-uracile



R'	R''	Schmp. (umkryst. aus)	Ausbeute	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen		
					C	H	N
CH ₃	H	280–282° (Wasser)	76% ^{a)}	C ₅ H ₅ ClN ₂ O ₂ (160.6)	37.39 37.53	3.14 3.21	17.44 17.69
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Sdp. ₁₀ 184°	82	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₂ O ₂ (238.7)	55.70 56.12	7.40 7.50	10.83 11.02
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	141–143°	64	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ (298.7)	64.33 64.42	3.71 3.85	
C ₆ H ₅	H	269–270° (Dioxan)	78% ^{b)}	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂ (222.6)	53.96 53.99	3.17 3.29	
CH ₂ C ₆ H ₅	H	209–210° (Äthanol)	82% ^{b)}	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂ (236.7)	55.81 56.13	3.83 3.95	

^{a)}Vgl. Lit.^{1,10)}. – ^{b)}Vgl. Lit.¹⁰⁾.

Methode C: 1-Methyl-4-benzylamino-uracil⁹⁾. – 8 g 1-Methyl-4-chlor-uracil werden mit 12 g Benzylamin in 30 ccm Butanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach ca. 5 Min. erstarrt die Mischung. Nach dem Erkalten wird Äthanol zugegeben, abgesaugt und in Wasser suspendiert. Ausbeute 78% d. Th.; Schmp. 296–299°. Schmp. 300–302° (aus Äthanol oder Eisessig).

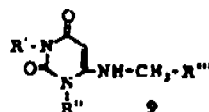
Methode D: 4-Benzylamino-uracil. – 12.7 g 4-Amino-uracil werden mit 15 g Benzylammoniumhydrochlorid und 15 ccm Benzylamin gut gemischt und 3 Stdn. auf 160° (Bad) erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser aufgenommen und abgesaugt. Ausbeute 81% d. Th., Schmp. 308–310° (aus Dimethylformamid).

Derivate des 4-Amino-5-nitroso-uracils

Methode A: 1,3-Dimethyl-4-phenethylamino-5-nitroso-uracil. – 6.5 g 1,3-Dimethyl-4-phenethylamino-uracil werden in 150 ccm Wasser, das 2.5 g NaNO₂ gelöst enthält, suspendiert und mit verd. Salzsäure tropfenweise angesäuert. Die Farbe wechselt über Rosa-Rot-Violett nach Blau. Nach 1/2 Stde. wird die blaue Nitrosoverbindung abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 86% d. Th. vom Schmp. 275–280° (Entfärbung bei 150° durch Dehydratisierung).

Methode B: Zu 2.5 g 1,3-Dimethyl-4-phenethylamino-uracil in 60 ccm Alkohol werden 2.5 ccm Isoamylamin langsam zugegeben (Rosafärbung). Beim Ansäuern mit 10 Tropfen alkohol. HCl wird die Farbe violett und nach ca. 15 Min. blau. Nach 1/2 Stde. wird abgesaugt und das Filtrat i. Vak. verdampft. Ausbeute 82% d. Th. vom Schmp. 275–277° (Entfärbung bei 146–150°).

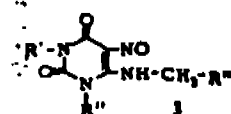
Tabelle 2. Derivate des 4-Amino-Uracils



R'	R''	R'''	Schmp.	unkrstl. aus	Asab.	Method	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N oben, unten, Gef.	Lit.
CH ₃	CH ₃	H	242–243°	H ₂ O	91%	A	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₂ (166.2)	49.69 6.53 24.84 49.81 6.70 24.98	"
CH ₃	CH ₃	CH ₃	163–165°	H ₂ O	78	A	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ (182.2)	52.44 7.13 22.94 52.58 7.35 23.12	"
CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	180–181°	H ₂ O	88	A	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (198.2)	48.23 6.57 21.10 48.36 6.83 21.23	"
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	170–170.5°	H ₂ O	81	B	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (197.2)	54.81 7.67 21.31 54.92 7.85 21.59	"
CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	142–143°	H ₂ O	69	A	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ (211.3)	56.84 8.11 19.89 56.75 8.32 20.14	"
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	160–161°	H ₂ O	74	A	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₂ (211.3)	56.84 8.11 19.89 56.96 8.25 20.10	"
CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	141.5–143.5°	H ₂ O	63	C	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂ (223.3)	58.64 8.50 18.63 58.72 8.63 18.84	"
CH ₃	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	176–177°	H ₂ O	58	C	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₄ (241.3)	49.79 6.37 17.43 49.84 6.50 17.53	"
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	149.5–150.5°	C ₂ H ₅ OH	78	C, D	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (243.3)	61.63 6.16 17.13 61.63 6.32 17.38	"
CH ₃	CH ₃	CH ₂ NC ₆ H ₅				B ^a			
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	181–183°	C ₂ H ₅ OH	87	B	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ (259.3)	64.83 6.61 16.21 64.73 6.77 16.26	"
CH ₃	C ₆ H ₅	H	109–111°	Dioxan/H ₂ O (1:1)	87	A	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ (223.3)	61.64 5.15 16.59 61.70 5.83 16.66	"
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	94–95°	C ₂ H ₅ OH/ H ₂ O (1:1)	73	C	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ (259.4)	69.29 8.26 12.75 69.00 8.21 12.52	"
H	H	CH ₂ OH	263–264°	H ₂ O	62	A	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ (171.2)	42.09 5.20 24.53 42.13 5.28 24.61	"
H	H	CH ₃	302–304°	H ₂ O	64	A	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ (155.2)	46.43 5.84 27.08 46.49 5.98 27.30	"
H	H	C ₆ H ₅	306–310°	DMF	81	A, D	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (217.2)	68.82 5.10 19.33 68.87 5.32 19.46	"
H	H	H	300–302°	H ₂ O	43	A	C ₈ H ₈ N ₂ O ₂ (155.2)	46.43 5.84 27.08 46.52 5.96 27.05	"
H	H	C ₂ H ₅	242–244°	H ₂ O	61	A	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂ (197.2)	54.81 7.67 21.31 55.04 7.77 21.38	"
H	H	C ₆ H ₅	308–309°	C ₂ H ₅ OH	78	C	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (231.3)	62.31 5.66 18.17 62.20 5.72 18.21	"
H	CH ₃	C ₆ H ₅	292–294°	DMF	84	D	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (231.3)	62.31 5.66 18.17 62.00 5.70 18.19	"
CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	232–234°	C ₂ H ₅ OH	71	C	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂ (269.4)	74.78 5.19 11.38 74.68 5.30 11.32	"
CH ₃	H	C ₆ H ₅	267–269°	C ₂ H ₅ OH	96	C	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (239.3)	69.81 5.13 69.85 5.34	"
H	CH ₃	C ₆ H ₅	233–237°	C ₂ H ₅ OH	82	D	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂ (207.3)	70.35 5.57 13.68 70.70 5.73 14.02	"
H	H	C ₆ H ₅	236–239°	C ₂ H ₅ OH	84	C	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ (207.3)	70.35 5.57 70.38 5.64	"
H	H	C ₆ H ₅	306–308°	C ₂ H ₅ OH	32	C	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ (259.3)	64.83 6.61 64.94 6.77	"

^a Wurde nicht kristallisiert erhalten und daher sofort nitruiert.

Tabelle 3. Derivate des 5-Nitroso-4-amino-uracils



R'	R''	R'''	Schmp.° (umkryst. aus)	Ausb.	Methode	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N berechnet	gefunden
CH ₃	CH ₃	H	153/260° (C ₅ H ₅ OH)	87%	A, B ^a	C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₃ (198.2)	42.42 5.09 28.1 42.46 5.20 28.1	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	158/215° (C ₅ H ₅ OH)	82	A, B	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (212.2)	45.28 5.79 28.1 45.15 5.82 28.1	
CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	152/230° (C ₅ H ₅ OH)	78	B	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₄ (226.2)	42.10 5.39 28.1 42.27 5.39 28.1	
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	152/224-246° (C ₅ H ₅ OH)	71.5	B	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ (240.3)	47.79 6.24 24.1 47.92 6.31 24.1	
CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	105/261°	74	B	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ (254.3)	50.00 6.71 22.1 50.21 6.94 22.1	
CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉	123/273°	69	B	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ (268.3)	50.00 6.71 22.1 50.14 6.84 22.1	
CH ₃	CH ₃	i-C ₄ H ₉			B ^a			
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CO ₂			B ^a			
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅			A, B ^a			
CH ₃	CH ₃	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂			B ^a			
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	146/275°	62	A/B	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ (258.3)	58.52 5.39 19.1 58.58 5.73 19.1	
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H			B ^a			
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅			B ^a			
R	H	CH ₂ OH	279/360°	68	A ^a	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ (200.2)	35.99 4.03 27.1 36.18 4.04 28.1	
R	H	CH ₃	270/368° (H ₂ O)	92	A ^a	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ (184.2)	39.12 4.38 28.1 39.20 4.49 29.1	
H	H	C ₆ H ₅	225/360°	93	A ^a	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ (244.2)	51.64 4.18 22.1 51.89 4.31 22.1	
CH ₃	R	H	292-294° (H ₂ O)	82	A ^a	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ (184.2)	39.12 4.38 28.1 39.23 4.43 28.1	
CH ₃	H	C ₆ H ₅	195/360° (C ₅ H ₅ OH)	95	A ^a	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ (250.3)	51.39 4.63 21.1 51.25 4.80 21.1	
CH ₃	H	C ₂ H ₅	228-240° (C ₅ H ₅ OH)	87	A	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₃ (226.2)	47.80 6.24 24.1 48.00 6.44 24.1	
H	CH ₃	C ₆ H ₅			A, B ^a			
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	218/360°	89	A, B	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ (252.3)	61.35 4.38 61.90 4.70	
H	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅			A, B ^a			
H	CH ₂ C ₆ H ₅	+NH ₂ ^b	> 300°	92	B	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ (246.3)	51.66 4.18 51.91 4.22	
CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	204/360° (C ₅ H ₅ OH)	75	B	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ (246.3)	54.28 4.30 54.36 4.10	
C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅	220-222.5° (C ₅ H ₅ OH)	92	B	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃ (258.3)	58.12 5.39 58.17 5.80	

^a Beidseitig aufgeführten Temperaturkaden die Dehydratisierung (Entfernung) statt. - ^b Vgl. Lit. ^a. - ^c D. hydratisierung beim Einengen. - ^d Sofortige Dehydratisierung. - ^e Vgl. Lit. ^b. - ^f Vgl. Lit. ^c. - ^g Substanz an C-4: unsubstituierte NH₂-Gruppe.

Canthine

Methode A: 1,3-Dibutyl-8-phenyl-xanthin. — Zu 3,3 g 1,3-Dibutyl-4-benzylamino-uracil in 50 ccm Äthanol werden 4 ccm Isoamylnitrit zugegeben. Nach Zugabe von 5 Tropfen Äthanol. HCl tritt Violettfärbung auf und farblose Kristalle fallen aus. Nach 1/2 stdg. Rühren wird abgesaugt. Ausbeute 67% d. Th. vom Schmp. 264–266° (aus Alkohol/Wasser = 1:1).

Methode B: Theophyllin. — 2 g 1,3-Dimethyl-4-methylamino-5-nitroso-uracil in 50 ccm Butanol werden bis zur Engfärbung unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 96% d. Th. vom Schmp. 273–274° (aus Wasser).

Methode C: 1-Methyl-8-phenyl-xanthin. — 2 g 1-Methyl-4-benzylamino-5-nitroso-uracil werden in 70 ccm Xylol 2 stdg. unter Rückfluß gekocht. Die rote Farbe der Verbindung geht in gelb über. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 12% d. Th.; Schmp. >360°. Zum Umkristallisieren eignet sich Eisessig.

Methode D: 3-Methyl-8-phenyl-xanthin. — 8,5 g 3-Methyl-4-amino-5-nitroso-uracil werden mit 8 g Benzylamin-hydrochlorid und 20 ccm Benzylamin 3 stdg. auf 170° (Bad) erhitzt. Es tritt vorübergehend Schäumen auf. Nach dem Erkalten wird mit Äthanol aufgenommen, abgesaugt und in Wasser suspendiert. Dabei gewinnt man 6,2 g (51%) Rohprodukt vom Schmp. >360°. Zur Reinigung wird aus Eisessig umkristallisiert.

7-Hydroxy-xanthine

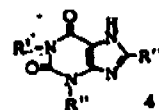
1,3-Dimethyl-7-hydroxy-8-isopropyl-xanthin. — 10,5 g 1,3-Dimethyl-4-isobutylamino-uracil in 70 ccm Äthanol werden durch Zugabe von 20 ccm Isoamylnitrit und 5 Tropfen Alkohol. HCl nitrosiert. Die tiefrote Lösung wird anschließend auf dem Dampfbad zur Trockne eingeengt, wobei nach wenigen Minuten Farbaufhellung eintritt. Man kristallisiert aus Wasser um und erhält 7 g eines Gemisches von 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin und 8-Isopropyl-theophyllin. Durch fraktionierte Fällung einer Lösung des Gemisches in 1 n NaOH mit CO₂ werden 1 g 8-Isopropyl-theophyllin vom Schmp. 281–282,5° und aus der Mutterlauge durch Fällung mit Salzsäure 6 g (51%) 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin vom Schmp. 220–222° erhalten; Schmp. 221–223° (aus Wasser). — UV-Spektrum (in 0,1 n HCl): $\lambda_{\max}$ = 274 m μ , $\log \epsilon$ = 4,03; in 0,1 n NaOH: $\lambda_{\max}$ = 228, (255), 280 m μ , $\log \epsilon$ = 4,22, 3,90, 3,83.

7-Hydroxy-8-benzyl-theophyllin. — 13 g 1,3-Dimethyl-4-phenäthylamino-uracil in 100 ccm Äthanol werden durch Zugabe von 20 ccm Isoamylnitrit und 5 Tropfen Alkohol. HCl nitrosiert. Die tiefviolette Lösung wird anschließend 1 stdg. unter Rückfluß erhitzt, wobei deutliche Farbaufhellung eintritt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt; 10 g Gemisch von 7-Hydroxy-8-benzyl-theophyllin und 8-Benzyl-theophyllin. Zur Auftrennung wird in 1 n NaOH gelöst und durch Einleiten von CO₂ das 8-Benzyl-theophyllin ausgefällt. Aus der Mutterlauge werden nach dem Ansäuern mit Salzsäure 8 g (56%) 7-Hydroxy-8-benzyl-theophyllin vom Schmp. 213–216° erhalten. Schmp. 216–218° (aus Äthanol).

7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin. — 4 g 1,3-Dimethyl-4-amino-5-nitroso-uracil und 4 g Benzylidenanilin werden in 20 ccm Eisessig 3 stdg. unter Rückfluß erhitzt (keine Entfärbung). Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und mit Eisessig und Alkohol gewaschen. Ausbeute 35% d. Th.; Schmp. 344° (Sintern ab 180°) (aus Butanol). — UV-Spektren (in 0,1 n HCl): $\lambda_{\max}$ = 237, 300 m μ , $\log \epsilon$ = 4,35, 4,31; in 0,1 n NaOH: $\lambda_{\max}$ = 248, 314 m μ , $\log \epsilon$ = 4,32, 4,13.

17

Tabelle 4. Xanthine



R'	R''	R'''	Schmp. (unkl. aus)	Anal. Methode	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N oben Ber., darunter Gef.
CH ₃	CH ₃	H	273–274° (H ₂ O)	93–98% ^a	B.C.D ^b C ₇ H ₆ N ₄ O ₂ (180.2)	46.66 4.48 11.10 46.72 4.58 11.23
CH ₃	CH ₃	CH ₃	329° (H ₂ O)	94	B ^a C ₈ H ₈ N ₄ O ₂ (194.2)	49.48 5.19 12.85 49.40 5.43 12.99
CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	243–244° (C ₂ H ₅ OH)	92	B ^a C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃ (210.2)	45.71 4.80 12.66 45.68 4.92 12.81
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	277–277.5° (C ₂ H ₅ OH)	96	B ^a C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ (208.2)	51.92 5.81 12.91 51.84 6.09 12.72
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	264° (C ₂ H ₅ OH)	86	B ^a C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ (208.2)	54.05 6.35 13.22 54.18 6.46 13.43
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	280° (C ₂ H ₅ OH)	93	B ^a C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ (222.3)	54.85 6.35 13.22 54.34 6.56 13.38
CH ₃	CH ₃	i-C ₃ H ₇	243° (C ₂ H ₅ OH)	72	A ^b C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ (222.3)	55.91 6.82 13.71 55.98 7.05 13.89
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅ CO ₂	277–279° (C ₂ H ₅ OH)	54.3	A C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₄ (252.3)	47.62 4.80 22.21 47.62 5.10 22.43
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH)	64	A, D ^c C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ (234.3)	60.92 4.72 11.86 61.13 4.81 11.98
CH ₃	CH ₃	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	249–250° (C ₂ H ₅ OH)	61.5	A C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ (256.4)	47.75 6.68 13.31 48.00 7.18 13.58
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	278–280° (C ₂ H ₅ OH)	92	B C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ (270.3)	62.30 5.22 10.73 62.43 5.33 10.82
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	192–193° (C ₂ H ₅ OH)	63	A ^b C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ (210.2)	50.07 7.43 11.30 50.30 7.73 11.34
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	264–266° (C ₂ H ₅ OH/H ₂ O)	67	A C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂ (208.2)	67.03 7.11 12.46 67.04 7.16 12.67
H	H	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH/DMF) ^d	96	B.C.D C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ (234.3)	57.89 5.34 12.56 57.91 5.72 12.68
CH ₃	H	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH)	92	B, C C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ (234.3)	59.30 4.17 12.13 59.33 4.21 12.26
H	CH ₃	C ₆ H ₅	> 360° (DMF/AcOH)	51	A, D C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ (234.3)	59.30 4.17 – 59.75 4.38 –
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	> 360° (BuOH)	80	A C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ (280.4)	72.61 4.26 14.73 72.58 4.41 14.91
C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH)	76	C C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ (280.4)	67.09 3.98 12.41 67.03 4.58 12.63
H	CH ₃ , C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH) ^e	62	A, D C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ (234.3)	67.91 4.43 – 67.84 4.44 –
CH ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	> 360° (AcOH)	91	C C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ (280.4)	67.91 4.43 – 68.03 4.55 –

^a Abkürzungen: AcOH = Essigsäure, BuOH = Butylalkohol, – ^b Vgl. Lit.¹⁰, – ^c Vgl. Beilstein Handbuch der organischen Chemie, Bd. 26, S. 590, – ^d Vgl. Beilstein, Bd. 26, S. 499, – ^e Kristallisiert mit 1 Mol AcOH bzw. DMF, – ^f Kristallisiert mit 1 Mol AcOH.

Nitrosierung von 1,3-Dimethyl-4-benzylamino-uracil: 7.5 g 1,3-Dimethyl-4-benzylamino-uracil werden in 50 ccm Äthanol gelöst und auf Raumtemperatur abgekühlt. Man tropft

¹⁰ J. H. Speer und A. L. Raymond, J. Amer. chem. Soc. 75, 114 (1953).

gem. 10 cm Amylnitrit zu (rötliche Farbe) und säuert mit alkohol. HCl an (Farbvertie-
gung). Nach 1/2 stdg. Rühren wird abgesaugt (starker Benzaldehyd-Geruch) und aus Eisessig
kristallisiert. Ausbeug 3.5 g 8-Phenyl-theophyllin vom Schmp. > 360°.

$C_{15}H_{12}N_4O_2$ (256.3) Ber. C 60.92 H 4.72 N 21.86 Gef. C 61.13 H 4.81 N 21.98

Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand ebenfalls aus Eisessig umkristalli-
rt. Man erhält 1.5 g 1,3,6,8-Tetraamethyl-2,4,5,7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5,4-g]pteridin
m Schmp. > 360°.

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (304.3) Ber. C 47.37 H 3.97 N 27.62 Gef. C 47.27 H 4.10 N 28.00

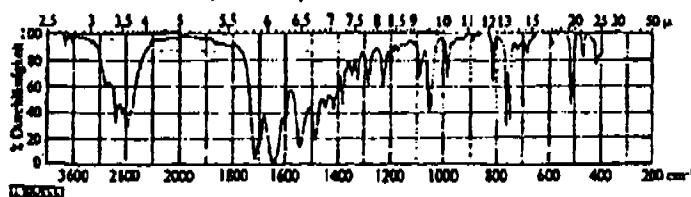
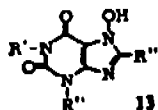


Abbildung 4. IR-Spektrum (in KBr) von 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin

Tabelle 5. 7-Hydroxy-xanthine



	R'	R''	Schmp. (umkrist. aus)	Ausb.	Bruttoformel (Mol.-Gew.)	Analysen C H N oben Ber., darunter Gef.
1)	CH ₃	CH ₃	184–184.5° (Wasser) ^{a)}	62%	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃ (210.2)	45.71 4.80 26.66 45.78 4.96 26.83
1)	CH ₃	C ₂ H ₅	171–172° (Wasser) ^{a)}	54	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃ (224.2)	48.21 5.40 24.99 48.42 5.57 25.15
1)	CH ₃	C ₃ H ₇	154–154.5° (Wasser)	48	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ (238.2)	50.44 5.92 23.52 50.75 5.95 23.80
1)	CH ₃	i-C ₃ H ₇	221–223° (Wasser)	51	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ (238.2)	50.44 5.92 23.52 50.71 6.06 23.73
1)	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	216–218° (C ₂ H ₅ OH)	56	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ (286.3)	58.73 4.93 19.57 59.00 5.21 19.66
1)	CH ₃	C ₆ H ₅	342–344° (C ₂ H ₅ OH, C ₆ H ₅ OH) ^{a)}	65	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ (272.3)	57.34 4.44 20.58 57.65 4.71 20.61

Kristallisiert mit 1 Mol H₂O. – ^{a)} Ab 180° Zers.; vgl. Lit.¹⁰⁾

7-Methoxy-8-isopropyl-theophyllin. — 1 g 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin wird mit 5 ccm Methyljodid und 2.5 g K_2CO_3 in 200 ccm Aceton 4 Stdn. gekocht. Danach wird noch heiß abgesaugt und das Aceton abdestilliert. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert. Ausbeute 0.85 g vom Schmp. 124–126°. — UV-Spektrum (in 0.1 n HCl und 0.1 n NaOH): $\lambda_{max} = 274 m\mu$, $\log \epsilon = 4.02$.

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (252.3) Ber. C 52.36 H 6.39 OCH₃ 12.30 Gef. C 52.61 H 6.47 OCH₃ 12.1

7-Methoxy-8-phenyl-theophyllin. — 2.7 g 7-Hydroxy-8-phenyl-theophyllin in 500 ccm Aceton werden mit 5 ccm Methyljodid und 3 g Kallumcarbonat 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach wird von anorganischen Salzen abgesaugt und das Aceton abdestilliert. Ausbeute 62%; d. Th., Schmp. 168–169° (aus Äthanol). — UV-Spektrum (in 0.1 n HCl und 0.1 n NaOH): $\lambda_{max} = 237, 300 m\mu$, $\log \epsilon = 435, 431$.

$C_{14}H_{16}N_4O_3$ (286.3) Ber. C 58.73 H 4.93 OCH₃ 10.84 Gef. C 58.92 H 5.40 OCH₃ 10.8

8-Isopropyl-theophyllin aus 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin. — 0.6 g 7-Hydroxy-8-isopropyl-theophyllin in 10 ccm Chloroform werden allmählich mit 0.6 ccm PCl_5 ¹⁴⁾ in 3 ccm Chloroform unter Eiskühlung versetzt. Man läßt 30 Min. bei Raumtemperatur stehen und kocht anschließend 30 Min. unter Rückfluß. Man zersetzt mit Eis und trennt die Chloroformlösung ab. Die wäßr. Phase wird nochmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Man trocknet und dampft ab. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 280.5–281°. N-Oxid-Reaktionen mit Dimethylanilin/HCl²³⁾ und $FeCl_3$ (auf Hydroxamsäure) fielen negativ aus.

8-Methyl-theophyllin aus 7-Hydroxy-8-methyl-theophyllin. — 1 g 7-Hydroxy-8-methyl-theophyllin in 200 ccm Äthanol wird mit einer Spatelspitze Raney-Nickel bei Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird abgesaugt und eingedunstet. Ausbeute 0.7 g 8-Methyl-theophyllin vom Schmp. 325°. $FeCl_3$ -Reaktion und N-Oxid-Reaktion mit Dimethylanilin/konz. HCl fielen negativ aus.

¹⁴⁾ E. Oehlert, J. org. Chemistry 18, 534 (1953).

²³⁾ N. A. Coats und A. R. Katrinsky, J. org. Chemistry 24, 1836 (1959).

[CONTRIBUTION FROM THE LILLY RESEARCH LABORATORIES, INDIANAPOLIS 6, IND.]

Exchange Amination. Alkyl and Arylamino-pyrimidines and Purines

BY CALVERT W. WHITEHEAD AND JOHN J. TRAVERSO

RECEIVED DECEMBER 28, 1959

Pyrimidine amine functions were exchanged with primary alkyl, aralkyl and arylamine groups to yield the corresponding N-substituted 4-amino-, 6-amino- and 2-aminopyrimidines. This exchange reaction was particularly useful in the synthesis of 4-substituted amino-2, and 6-hydroxypyrimidines as well as 1,3-dialkyl-6-substituted aminouracils. Adenine was converted to 6-benzylamino-, 6-furylamino- and 6-phenylaminopurine by the same reaction.

N-Alkyl and N-arylamino-pyrimidines and purines have been prepared almost exclusively by nucleophilic displacement of chloro, mercapto or alkoxy groups with amines. This procedure is limited by the availability of appropriate chloro, mercapto or alkoxy intermediates. Pyrimidines and purines having primary amino or imino functions on a carbon adjacent to an endocyclic nitrogen are, however, readily available. This paper describes the direct conversion of a number of these aminopyrimidines and 6-aminopurine to their N-alkyl-, N-aralkyl- and N-arylamino-derivatives.

Alkyl and arylamines were allowed to react with 6-amino-2,4-dimethylpyrimidine hydrochloride, at an elevated temperature, to give excellent yields of 6-anilino-, 6-(3',4'-dimethoxyphenethylamino)-, 6-benzylamino-, 6-n-heptylamino-, 6-cyclohexylamino- and 6-n-butylamino-2,4-dimethylpyrimidines. The boiling point as well as other physical properties of the cyclohexyl derivative are identical to those previously reported for 6-cyclohexylamino-2,4-dimethylpyrimidine.¹ Methiodides were prepared of the 6-benzylamino- and 6-n-heptylamino-2,4-dimethylpyrimidines, resulting in well defined solid derivatives.

The primary and secondary amine groups of 4-amino-6-n-octylaminopyrimidine were both replaced when heated with benzylamine hydrochloride. The product, 4,6-bis-benzylaminopyrimidine, was identical to an authentic sample of this prepared² from 4,6-dichloropyrimidine and benzylamine.

Very few 4-alkylamino-, or 4-arylamino-, 2- or 6-hydroxypyrimidines have been reported. Those found in the literature were prepared by the hydrolysis of a 2- or 6-alkylmercapto or alkylsulfonyl group.³⁻⁵ The exchange amination reaction reported here is particularly useful in the synthesis of pyrimidines of this type. Cytosine was heated with a mixture of benzylamine hydrochloride and benzylamine to give an 80% yield of 4-benzylamino-2-hydroxypyrimidine. Slightly lower yields of 4-anilino-2-hydroxypyrimidine and 2-hydroxy-4-phenethylaminopyrimidine were obtained when cytosine was treated with aniline hydrochloride and with phenethylamine hydrochloride. In a similar manner 4-amino-6-hydroxypyrimidine² gave

4-benzylamino-6-hydroxypyrimidine, 4-anilino-6-hydroxypyrimidine and 6-hydroxy-4-m-methylbenzylaminopyrimidine. 4-Amino-6-hydroxy-2-methylpyrimidine underwent exchange amination to yield 4-benzylamino-6-hydroxy-2-methylpyrimidine, 4-hydroxy-2-methyl-6-phenethylaminopyrimidine and 4-anilino-6-hydroxy-2-methylpyrimidine.

All the reactions of primary amines with pyrimidylamines, described above, were carried out in the presence of an acid catalyst, i.e., the amine hydrochloride. Two reactions were performed to determine whether an acid catalyst was actually required. In the absence of an acid n-heptylamine and benzylamine each underwent obscure reactions with 4-amino-6-hydroxypyrimidine. A low yield of 1,3-di-n-heptylurea was obtained with n-heptylamine. Benzylamine yielded a product having an empirical formula $C_{14}H_{17}N_3O$, as determined from its elemental analysis. Its ultraviolet absorption spectrum is pyrimidine-like with two maxima; $\log \alpha_M$ at 230 m μ is 4.52, and at 259 m μ is 3.79. The infrared spectrum supports the pyrimidine structure and absorption bands at 2.92, 6.02 and 6.21 μ indicate the presence of NH, amide-like carbonyl and benzyl groupings, respectively. These results suggest the structure 1-benzyl-4-benzylamino-6-keto-1,6-dihydropyrimidine or 3-benzyl-4-benzylamino-6-keto-1,6-dihydropyrimidine. Either of these products obtained from benzylamine or 1,3-di-n-heptylurea obtained from n-heptylamine must result by complex transpositions involving a ring cleavage. The mechanism of this ring cleavage could be similar to that proposed by Taylor⁶ for the reactions of alkylamines with aminopteridines. Since the reactions of 4-amino-6-hydroxypyrimidine with benzylamine and with n-heptylamine in the absence of an acid catalyst did not give consistent results, the presence of an acid catalyst is considered essential in effecting a definable exchange amination resulting in the formation of the 4-substituted amino-6-hydroxypyrimidines. A catalyst was therefore used in all the exchange reactions. When 2-amino-4-hydroxypyrimidine (isocytosine) was treated with an alkyl or arylamine hydrochloride, under the same conditions used for the 4- and 6-aminopyrimidines, there was no observable reaction and unchanged isocytosine was recovered. The reaction between 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine and benzylamine hydrochloride gave a low yield of 2-benzylamino-4,6-dimethylpyrimidine. Contributions of the two adjacent endocyclic nitrogens would appear to retard an exchange of the 2-amine function, but further examination of

(1) R. Hall, B. J. Lovell, R. T. Openshaw, L. C. Payman and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 367 (1946).

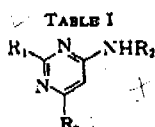
(2) C. W. Whitehead and J. J. Traverso, *This Journal*, 80, 2185 (1958).

(3) J. M. Sprague and T. B. Johnson, *ibid.*, 87, 2262 (1935).

(4) F. H. S. Curd, M. I. Davis, E. C. Owen, F. L. Rose and G. A. P. Tuoy, *J. Chem. Soc.*, 270 (1948).

(5) E. L. Wheeler and T. B. Johnson, *Am. Chem. J.*, 31, 506 (1904).

(6) E. C. Taylor, *This Journal*, 74, 1661 (1952).



R ₁	R ₂	R ₃	M.p., °C.	Yield, %	Formula	Carbon, % Calcd. Found	Hydrogen, % Calcd. Found	Nitrogen, % Calcd. Found
CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	108°	91	C ₁₉ H ₂₁ N ₃	66.99 66.86	9.57 9.75	23.44 23.45
CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	102°	53	C ₁₇ H ₁₇ N ₃			21.09 21.27
CH ₃	C ₆ H ₁₁	CH ₃	135°	75	C ₁₇ H ₂₁ N ₃			20.47 20.43
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	78-81°	71	C ₁₈ H ₁₉ N ₃			19.70 19.46
CH ₃	n-C ₇ H ₁₅	CH ₃	165°	70	C ₁₉ H ₂₃ N ₃			18.99 18.45
CH ₃	C ₁₀ H ₁₇ O ₇	CH ₃	200°	69	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₇			14.62 14.69
OH	C ₆ H ₅	H	266	64	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	64.16 64.06	4.85 4.94	22.45 22.64
OH	C ₆ H ₅ CH ₂	H	217-218	79	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O	65.67 65.54	5.61 5.66	20.88 20.90
OH	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	182-185	63	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	66.95 67.21	6.09 5.59	19.52 19.43
H	C ₆ H ₅	OH	248-250	13	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	64.16 64.16	4.85 5.10	22.45 22.10
H	C ₆ H ₅ CH ₂	OH	230-234	37	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O	65.67 65.83	5.51 5.83	20.88 20.87
H	C ₆ H ₅ ^a	OH	210-220	39	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O	66.95 67.04	6.09 6.49	19.52 19.86
CH ₃	C ₆ H ₅	OH	270	57	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O			20.88 20.78
CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	OH	225-227	60	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O	66.95 66.94	6.09 6.01	19.52 19.43
CH ₃	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	OH	224	65	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O			18.33 18.40

^a B.p. at 0.75 mm. ^b B.p. 165° at 1 mm. ^c B.p. at 0.5 mm. ^d B.p. 155° at 0.4 mm. ^e B.p. at 1 mm. ^f 3,4-Dimethylphenethyl. ^g B.p. at 1 mm. ^h 4-Methylbenzyl.

the reaction conditions is necessary before this may be considered a fact.

It was particularly interesting to find the exchange amination reaction could occur when both ring nitrogens of the pyrimidine were substituted with alkyl groups or when amino-imino tautomerism does not exist between the extranuclear and endonuclear nitrogens. When 1,3-dimethyl-6-aminouracil was treated separately with the hydrochlorides of furfurylamine, benzylamine and *n*-heptylamine, the products were 1,3-dimethyl-6-furfurylaminouracil, 6-benzylamino-1,3-dimethyluracil and 1,3-dimethyl-6-*n*-heptylaminouracil. These 1,3-dialkyl-6-substituted aminouracils are believed to be the first representatives of their type. Previously reported methods of pyrimidine synthesis cannot be applied in their preparation.

Adenine reacted with benzylamine hydrochloride to yield 6-benzylaminopurine and with furfurylamine hydrochloride to yield 6-furfurylaminopurine (kinetin). Aniline hydrochloride and adenine gave 6-anilinopurine which required a number of recrystallizations before it was free of color. Guanine did not appear to react with the amine hydrochlorides and adenosine was degraded to adenine.

Ultraviolet absorption of the parent primary pyrimidylamines and their products, the alkylamino- and arylaminopyrimidines, were determined in neutral, acid and basic alcohol solutions (Table I). Similarity in the absorption characteristics of each parent compound and its derivative supports the structure of the latter. Most of the pyrimidines were titrated and the *pK_a* values determined in 66% *N,N*-dimethylformamide are of the order of those expected (Table I).

Acknowledgments.—The authors thank Wm. Brown, Howard Hunter, George Maciak and Ralph Hughes for the elemental analysis and Harold Boaz, Donald Woolf and Leland Howard for the titration and ultraviolet data.

Experimental

2,4-Dimethyl-6-substituted Aminopyrimidines (Table I).—A mixture of 15 g. (0.1 mole) of 6-amino-2,4-dimethylpyrimidine hydrochloride and a 10% molar excess of the appropriate amine was sealed in a glass tube. This was heated at 170° in a furnace for 20 hours. The cooled content of the tube was poured into dilute *NH₄OH*. The product was extracted with ether, dried over *MgSO₄* and distilled under reduced pressure. In some cases the products crystallized and were recrystallized from a mixture of ethyl acetate and petroleum ether.

6-Benzylamino-2,4-dimethylpyrimidine Methiodide.—Three grams of 6-benzylamino-2,4-dimethylpyrimidine and 2.5 g. of methyl iodide in 50 ml. of ethyl acetate were boiled under reflux for 16 hr. The separated solid was recrystallized from ethanol; yield 4.5 g. (82%), m.p. 190-192°.

Anal. Calcd. for *C₁₇H₁₇N₃*: N, 11.26. Found: N, 11.49.

2,4-Dimethyl-6-*n*-heptylaminopyrimidine methiodide: yield 72%, (as described above), m.p. 70-72°. *Anal.* Calcd. for *C₁₉H₂₃N₃*: N, 11.56. Found: N, 11.31.

4,6-Bis-benzylaminopyrimidine from 4-Amino-6-*n*-octylaminopyrimidine.—A mixture of 4 g. (0.018 mole) of 4-amino-6-*n*-octylaminopyrimidine,¹ 2.56 g. (0.018 mole) of benzylamine hydrochloride and a few drops of benzylamine was heated at 170° for 2 hr. The cooled residue was washed with ether and then with alcohol to yield 1 g. of insoluble solid. The solid was recrystallized from ethanol; m.p. 236-237°. This was identical to a sample of 4,6-bis-benzylaminopyrimidine.²

4-Alkylamino- and 4-Arylamino-2-hydroxypyrimidines.—To 5.5 g. (0.077 mole) of cytosine with an equal molar amount of the appropriate amine hydrochloride was added enough of the free amine to wet the solids. The mixture was heated in an oil-bath at 185° for 6 hr. The solid residue was dissolved in dilute alcohol, clarified with carbon, concentrated and allowed to crystallize.

4-Substituted Amino-6-hydroxypyrimidines (Table I).—To one-tenth mole (11.1 g.) of 4-amino-6-hydroxypyrimidine³ was added 0.1 mole of the appropriate amine hydrochloride with sufficient free amine to moisten the mass. The mixture was placed in an oil-bath at temperatures of 145-170°. Considerable foaming and bubbling occurred which ceased after 1-4 hr. The residue was triturated with water, the solid product collected and recrystallized from ethanol.

6-Hydroxy-2-methyl-4-substituted Aminopyrimidines (Table I).—To 12.5 g. (0.1 mole) of 4-amino-6-hydroxy-2-methylpyrimidine was added 0.1 mole of the appropriate amine hydrochloride and 10 ml. of the free amine. The

TABLE II
 ULTRAVIOLET SPECTRA^a AND pK_a VALUES^b

Pyrimidine	pK_a	Ultraviolet spectra			
		Neutral		Acid	
		λ_{max} , m μ	log ϵ	λ_{max} , m μ	log ϵ
6-NH ₂ -4-OH	<2.5, 11.3	215	4.49	208	4.32
		256	3.81	252	3.95
6-NHC ₆ H ₅ -4-OH	10.9	248	4.24		
		280	4.24		
6-NHC ₆ H ₅ -4-OH ^c	11.7	224	4.49	218	4.34
6-NH ₂ -4-OH-2-CH ₃		214	4.42		
		258	3.84	253	3.98
6-NHC ₆ H ₅ -4-OH-2-CH ₃ ^c	12.2	223	4.50		
		262	3.99	258	4.20
2-NH ₂ -4,6-di-CH ₃		228	4.09	224	4.09
		290	3.67	298	3.76
2-NHC ₆ H ₅ -4,6-di-CH ₃ ^c	3.9	238	4.29	232	4.27
		298	3.60	310	3.76
6-NH ₂ -1,3-di-CH ₃ -2,4-di-O ^c		266	4.31	266	4.31
6-NHC ₆ H ₅ -1,3-di-CH ₃ -2,4-di-O ^c		267	4.31	267	4.30
6-NHC ₆ H ₅ -1,3-di-CH ₃ -2,4-di-O ^c		268	4.32	268	4.32
4-NH ₂ -2-OH	4.8, >13	267	3.74	278	3.99
4-NHC ₆ H ₅ -2-OH ^c	3.8, 13.5	266	4.00	283	4.15
4-NHC ₆ H ₅ -2-OH ^c	4.0, 13.6	268	3.97	283	4.11
4-NHC ₆ H ₅ -2-OH	12.9	293	4.26	294	4.17
		232sh		220sh	
4-NHC ₆ H ₅ -2,6-di-CH ₃ ^c	6.3	244	4.20	259	4.28
		275sh		263	4.28
4-NHC ₆ H ₅ -2,6-di-CH ₃	5.8	290	4.24		
4-NH-C ₆ H ₁₁ -2,6-di-CH ₃ -CH ₃ I	>14	260	3.55		
4-NH-n-C ₆ H ₁₁ -2,6-di-CH ₃ -CH ₃ I	>14	264	4.27		
4-NHC ₆ H ₅ -2,6-di-CH ₃ -CH ₃ I	>14	265	4.40		
2-NH ₂ -4-OH	3.9; 10.8	220	3.94	255	3.82
		286	3.92		

^a The ultraviolet spectra were determined in 95% ethanol; in 95% ethanol with 50 λ of 2 *N* HCl per 3.3 ml. and in 95% ethanol with 50 λ of 1.7 *N* KOH per 3.3 ml. ^b The pK_a values were determined in 86% *N,N*-dimethylformamide. ^c C₆H₅ = benzyl, C₆H₅O = furfuryl, C₆H₅ = phenethyl, O = carbonyl oxygen.

mixture was heated at 145° in the oil-bath. After 0.5–1 hr. the mass melted and then became solid. Water was added, stirred and the solid collected. The solid product was recrystallized from ethanol.

Reaction of *n*-Heptylamine with 4-Amino-6-hydroxypyrimidine in Absence of Acid.—*n*-Heptylamine (20 g.) was heated with 10 g. of 4-amino-6-hydroxypyrimidine at 140° for 4 days. During this time bubbling did not occur as was observed with the amine hydrochlorides and 4-amino-6-hydroxypyrimidine. The cooled mixture was extracted with ethyl acetate. Six grams of starting 4-amino-6-hydroxypyrimidine remained undissolved. The filtrate was diluted with ether to precipitate 3 g. of solid. When recrystallized from ethyl acetate it melted at 88–89° and was identical to an authentic sample of 1,3-di-*n*-heptylurea.

Reaction of Benzylamine with 4-Amino-6-hydroxypyrimidine in Absence of Acid.—Ten grams of 4-amino-6-hydroxypyrimidine was heated with 20 g. of benzylamine at 160–170° for 4 hr. There was a vigorous evolution of vapors that tested basic. After cooling, the mixture partially crystallized and the solid was collected. This was recrystallized from ethyl acetate; yield 0.5–1 g., m.p. 127–130°. The ultraviolet absorption in ethanol showed two maxima at 230 and 260 m μ . There were no titratable groups between pH 3.5 and 13. The infrared absorption showed a band at 2.92 μ resulting from an NH group, an intense band at 6.02 μ from an amide-like carbonyl group and a band at 6.21 μ due to the aromatic benzene rings. Characteristics of the product suggest the structure 3-benzyl-4-benzylamino-6-keto-1,6-dihydropyrimidine or 1-benzyl-4-benzylamino-6-keto-1,6-dihydropyrimidine.

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₁N₂O: C, 74.35; H, 5.89; N, 14.46. Found: C, 73.76; H, 6.23; N, 14.03.

2-Benzylamino-4,6-dimethylpyrimidine.—One-tenth mole (12.3 g.) of 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine was mixed

with 0.1 mole of benzylamine hydrochloride and heated at 160° for 5 hr. The cooled residue was triturated with water and the solid collected. The product was recrystallized from alcohol; yield 2 g., m.p. 107°.

Anal. Calcd. for C₁₂H₁₅N₃: C, 73.21; H, 7.09; N, 19.07. Found: C, 72.98; H, 7.06; N, 19.34.

1,3-Dimethyl-6-substituted Aminouracils.—One-tenth mole (15.5 g.) of 1,3-dimethyl-6-aminouracil was mixed with 0.1 mole of the appropriate amine hydrochloride and 15 ml. of the free amine. The mixture was heated at 145° and bubbling continued for 3 hr. Water was added to the cooled mixture and the products crystallized from ethyl acetate.

1,3-Dimethyl-6-furfurylamino-uracil: yield 66%, m.p. 190–191°. *Anal.* Calcd. for C₁₁H₁₁N₃O₂: C, 56.16; H, 5.57; N, 17.86. Found: C, 56.35; H, 5.32; N, 17.81.

6-Benzylamino-1,3-dimethyluracil: yield 75%, m.p. 143–144°. *Anal.* Calcd. for C₁₅H₁₅N₃O₂: C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13. Found: C, 63.58; H, 6.15; N, 16.95.

1,3-Dimethyl-6-*n*-heptylamino-uracil: yield 70%, m.p. 85–86°. *Anal.* Calcd. for C₁₄H₂₃N₃O₂: C, 61.63; H, 9.15. Found: C, 61.32; H, 9.38.

6-Benzylaminopurine.—A mixture of 2.5 g. of adenine, 2.5 g. of benzylamine hydrochloride and 5 g. of benzylamine was heated at 165–170° for 8 hr. The reaction mixture was extracted with warm ethanol leaving approximately 1 g. of unreacted adenine. The filtrate was clarified with carbon, concentrated and cooled to yield 1.5 g. (54%) of 6-benzylaminopurine, m.p. 225° (reported⁷ 229°).

6-Furfurylamino-uracil (kinetin) was prepared in the same manner described for the above benzyl derivative; yield 57%, m.p. 266° (reported⁸ 266–267°).

(7) C. C. Skianer and W. Shive, *This Journal*, **77**, 6062 (1955).

(8) C. O. Miller, P. Skoog, F. S. Okumura, M. H. Von Salza and F. M. Strong, *ibid.*, **77**, 2662 (1955).

6-Phenylaminopurine was prepared by the method used for the benzyl derivative. Approximately 2 g. of highly colored product was obtained that melted at about 245°.

After several crystallizations from alcohol it melted at 278° (reported² 278-281°).

(1) G. H. Hitchings and G. B. Elion, U. S. Patent 2,691,654; Oct. 12, 1954 (C. A., 80, 1933 (1956)).

[CONTRIBUTION FROM THE DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY, MEDICAL COLLEGE OF VIRGINIA, RICHMOND, VIRGINIA]

The Isolation and Structure of a Ketoamide Formed in the Metabolism of Nicotine¹

By HERBERT MCKENNIS, JR., EDWARD R. BOWMAN² AND LENNOX B. TURNBULL

RECEIVED JANUARY 14, 1960

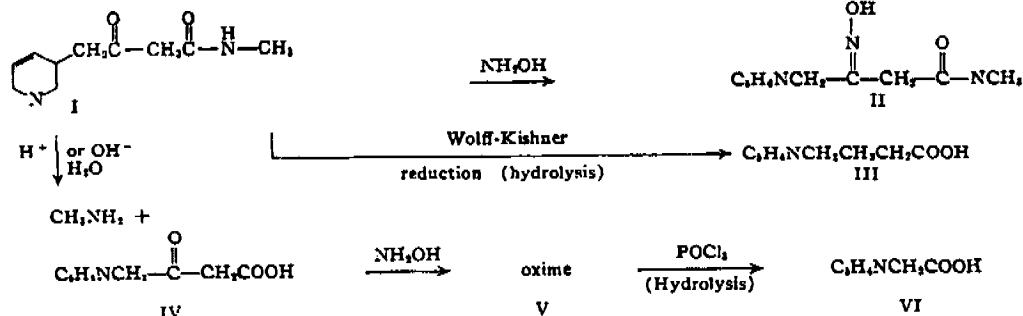
Administration of (–)-nicotine or (–)-cotinine to the dog leads to the excretion of a chloroform soluble amphoteric metabolite which has been separated in crystalline form. Hydrolysis of the metabolite in acidic or basic solution resulted in the formation of methylamine and an oxo acid. The latter yielded γ-(3-pyridyl)-butyric acid upon reduction by the Wolff-Kishner procedure. A Beckmann rearrangement of the oxime from the oxo acid afforded 3-pyridylacetic acid. In consequence the metabolite is assigned the structure γ-(3-pyridyl)-β-oxo-N-methylbutyramide.

The metabolism of (–)-nicotine in the dog leads¹ to the excretion of (–)-cotinine and a variety of Koenig positive components. The rôle of cotinine in the metabolism of nicotine in both the dog and the human is evinced in many ways including metabolism to (–)-desmethylnicotine in the former⁴ and hydroxycotinine in both species.^{4,5}

During studies on the metabolism of (–)-cotinine and (–)-nicotine it was observed⁴ that the urine of dogs following administration of (–)-cotinine contained a chloroform-soluble metabolite which, in contrast to cotinine, hydroxycotinine and desmethylnicotine, was removed from aqueous solution by Dowex 1 (OH[–]). Chromatographic evidence has indicated the possible presence of this same substance in the urine of both humans and dogs following administration of (–)-nicotine.

In the current studies (–)-cotinine has been administered to dogs in quantities sufficient to permit isolation of this new metabolite and subsequent structural determination by the reactions

The pooled urine from mongrel dogs following administration of (–)-cotinine was made alkaline with ammonia and then exhaustively extracted with chloroform. An acidic aqueous solution of the residue obtained by evaporation of the chloroform was placed upon a column of Dowex 50 (H⁺) which removed all of the Koenig positive components. An ammoniacal eluate of the resin was passed through a column of Dowex 21K (OH[–]) or Dowex 1 (OH[–]). The effluent contained the Koenig positive compounds cotinine, desmethylnicotine and hydroxycotinine which have been subjected to previous study. By elution with dilute acid or copious quantities of water an additional Koenig positive compound was obtained in crude form. The aqueous solution of this metabolite was concentrated to a yellow oil. A solution of the latter in chloroform was chromatographed on alumina to obtain a crystalline product (I) which melted at 114–116° after recrystallization from benzene. The compound in solution showed no



(1) For preliminary reports see: E. R. Bowman, L. B. Turnbull and H. McKennis, Jr., *Fed. Proc.*, **10**, 371 (1959); *Bull. Va. Section Am. Chem. Soc.*, **86**, 184 (1959). Aided by grants from the Tobacco Industry Research Committee and the American Tobacco Company.

(2) Public Health Research Fellow of the National Heart Institute.

(3) (a) H. McKennis, Jr., L. B. Turnbull and E. R. Bowman, *TRANS JOURNAL*, **78**, 6342 (1957); (b) *ibid.*, **80**, 6507 (1958).

(4) H. McKennis, Jr., L. B. Turnbull, E. R. Bowman and E. Wade, *ibid.*, **81**, 3951 (1959).

(5) E. R. Bowman, L. B. Turnbull and H. McKennis, Jr., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **127**, 92 (1959).

optical rotation. The analyses for C, H and N were in good agreement with the empirical formula $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$.

The analytical data and positive Koenig reaction of the compound immediately suggested a 3-pyridyl compound derived from the metabolic oxidation of cotinine. The metabolite yielded a crystalline oxime (II) and upon reduction under Wolff-Kishner conditions yielded γ-(3-pyridyl)-butyric acid (III). The latter was identified by