

Ausbeute an Radioaktivität: Die erhaltenen 180 mg radioaktives Mescalinsulfat müßten insgesamt 1.7 Millicurie enthalten, die spez. Aktivität müßte $9.45 \mu\text{C}/\text{mg}$ betragen. Wir prüften dies nach und verbrannten 0.25 mg des radioaktiven Mescalinsulfates mit 24.5 mg inakt. Mescalinsulfat zu BaCO_3 . Ein aliquoter Teil (2 mg) wurde nach der üblichen Bariumcarbonatzählmethode in gleichmäßiger Schichtdicke auf Aluminiumplättchen aufgebracht und unter dem Glimmerfensterzählrohr mit dem entsprechenden, verd. Ausgangsbariumcarbonat aus Harwell in gleicher Schichtdicke verglichen. Es ergab sich, daß unser Mescalinsulfat eine spez. Aktivität von $5.97 \mu\text{C}$ aufwies. Bei einem anderen Synthese-Ansatz wurde wahrscheinlich gemacht, daß der nicht erklärbare Aktivitätsverlust von $3.48 \mu\text{C}/\text{mg}$ bei der Reduktion auftritt.

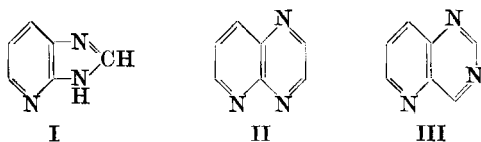
153. Friedhelm Korte: Synthese purinähnlicher Heterocyklen*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 7. April 1952)

Es wird über die Synthese von Imidazolo-pyridinen, Pyridino-pyrazinen und Pyridino-pyrimidinen berichtet. Für das Xanthopterin wurde eine vereinfachte Synthese gefunden, ferner wurden das 8-Phenyl-isoxanthopterin und das 9-Phenyl-xanthopterin dargestellt.

Im Rahmen der Arbeiten von H. Lettré¹⁾ über die Konstitutionsabhängigkeit der Mitosegiftwirkung beim Trypaflavin ergab sich die Notwendigkeit der Darstellung von Substanzen, die als abgewandelte Purine oder Pteridine angesehen werden können. Auf Veranlassung von Hrn. Professor H. Lettré²⁾ habe ich einige Verbindungen dargestellt, die sich vom Purin, bzw. Pteridin-System dadurch unterscheiden, daß ein N-Atom des Ringsystems durch CH ersetzt ist. Von Roblin und Mitarbb.³⁾ wurde ein 8-Aza-guanin dargestellt, in dem umgekehrt ein Ring-C-Atom durch ein weiteres N-Atom ersetzt ist. Es wurden nun Derivate des Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (I), des 2.3-Pyridino-pyrazin (II), und des 2.3-Pyridino-pyrimidin (III) dargestellt.



Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridine

Das Ausgangsmaterial für die Darstellung der Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridine ist das 2.3-Diamino-pyridin (IV), das Tschitschibabin⁴⁾ durch Reduktion des 2-Amino-3-nitro-pyridins (VII) dargestellt hat.

*) Auszug aus der Dissertat. von F. Korte, Göttingen 1948, z.Zt. Biochem. Abteil. des Chem. Staatsinstituts der Universität Hamburg.

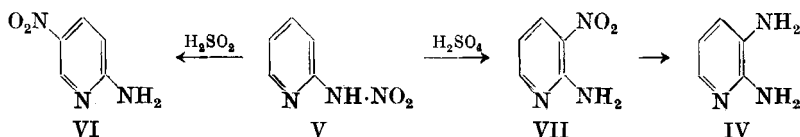
¹⁾ Angew. Chem. **60**, 164 [1948], **63**, 421 [1951]; Ergebnisse der Physiologie **46**, 379 [1950].

²⁾ Hrn. Prof. Dr. H. Lettré möchte ich auch an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

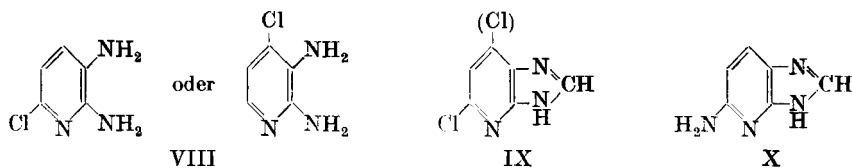
³⁾ R. Roblin, A. Lampen u.a., Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 290 [1945].

⁴⁾ A. E. Tschitschibabin u. A. W. Kirsanow, B. **60**, 766 [1927].

Diese Verbindung entsteht durch Umlagerung des Nitramins V aus 2-Amino-pyridin mit konz. Schwefelsäure, wobei sich das 5-Nitro-2-amino-pyridin (VI) in überwiegender Menge bildet. Um die Ausbeute hinsichtlich des 3,2-Isomeren (VII) günstiger zu gestalten, wurden die Umlagerungsbedingungen variiert. Eine Änderung der Temperatur, sowie ein Austausch der Schwefelsäure durch Phosphorsäure führte jedoch zu keinem Erfolg. Auch der Versuch, durch Substitution der 5-Stellung durch den Sulfonsäure-Rest, der später wieder hydrolytisch abgespalten werden kann, die Umlagerung zur 3,2-Verbindung zu begünstigen, schlug fehl. Bei der hydrolytischen Abspaltung des Sulfonsäure-Restes wird gleichzeitig die Aminogruppe an C² abgespalten, und es entsteht das 3-Nitro-2-oxy-pyridin.



Bei der Reduktion des 3-Nitro-2-amino-pyridins mit Zinn(II)-chlorid + Salzsäure erhält man neben dem 2,3-Diamino-pyridin (IV) eine im Kern chlorierte Verbindung VIII, bei der das Cl in 4- oder 6-Stellung stehen kann.



Der Ringschluß vom 2,3-Diamino-pyridin (IV) zum Imidazo-[5'.4':2,3]-pyridin (I) gelang nun nicht durch das in der Purinreihe übliche Verfahren des Erhitzens des Diamins mit Ameisensäure⁵⁾. Ebenso führte die von R. Weidenhagen⁶⁾ empfohlene Umsetzung des Diamins mit Formaldehyd und Kupferacetat nicht zum Ziel. Aus der Umsetzung des Diamins IV mit Ameisensäure entsteht die Diformyl-Verbindung, die sich jedoch nach der Methodik von J. A. King und F. H. McMillan⁷⁾ durch Destillation über Magnesium-Pulver bei 0.1 Torr und einer Badtemperatur von 180–190° in das gewünschte Imidazo-[5'.4':2,3]-pyridin überführen läßt. Aus 1 g Diamin entstehen etwa 0.8 g der Imidazol-Verbindung, die als Pikrat kristallisiert.

Auf demselben Wege gelingt es, das bei der Reduktion des 3-Nitro-2-amino-pyridin entstehende Chlor-Derivat VIII in das 6-Chlor-imidazo-[5'.4':2,3]-pyridin (IX) überzuführen, wobei jedoch bei 0.1 Torr eine Badtemperatur von 230–240° erforderlich ist. Verwendet man bei der Reduktion des 3-Nitro-2-amino-pyridins nur 25-proz. Salzsäure, so erfolgt lediglich die Reduktion zum 2,3-Diamino-pyridin, hat die Salzsäure d 1.19, so erhält man regelmäßig die kernchlorierte Verbindung als Nebenprodukt.

Der Ersatz des Chlors im 6-Chlor-imidazo-[5'.4':2,3]-pyridin (IX) gegen die Amino-Gruppe wurde nach dem Verfahren von Fischer⁸⁾ versucht. Dies

⁵⁾ O. Isay, B. 39, 250 [1906]. ⁶⁾ B. 71, 2347 [1938], 75, 1936 [1942].

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 68, 1774 [1946].

⁸⁾ O. Fischer, B. 32, 1297 [1899]; B. Emmert u. W. Dohrn, B. 48, 687 [1915].

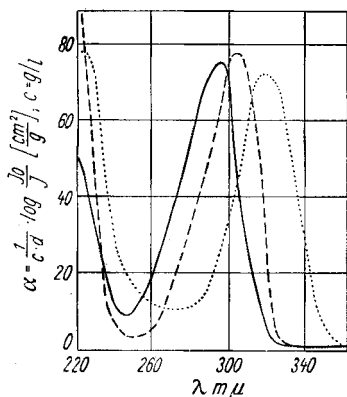
führt jedoch bei alkalischer Aufarbeitung nicht zum Erfolg. Bei der Aufarbeitung im sauren Medium läßt sich in schlechter Ausbeute – wegen der schweren Abtrennbarkeit der anorganischen Komponenten – das 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin als Pikrat erhalten.

Zum Vergleich wurde das 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin auf folgendem Wege dargestellt: Man nitrosiert das 2.6-Diamino-pyridin nach dem Verfahren von Tschitschibabin⁹⁾ zum 3-Nitroso-2.6-diamino-pyridin. Dieses läßt sich reduzieren, wenn man das frisch bereitete feuchte Nitrosoprodukt in Zinn(II)-chlorid und Salzsäure in der Wärme einträgt. Das entstehende 2.3.6-Triamino-pyridin ist so als Dihydrochlorid leicht zugänglich, läßt sich jedoch wegen seiner außerordentlichen Unbeständigkeit in neutralem und alkalischem Medium nicht umkristallisieren. Der Ringschluß zum 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (X) gelingt auch hier nach dem bereits beschriebenen Verfahren von King und McMillan^{7)*}.

Dies kristallisiert jedoch sehr schlecht. Eine Reinigung über die Silber- und Kupfer-salze führte zu keinem Erfolg. Ebenso scheiterte die Reinigung mit Hilfe der chromatographischen Adsorption an der Schwerlöslichkeit des 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridins in organischen Lösungsmitteln.

Daß wirklich der Imidazolringschluß eingetreten war, ließ sich dadurch zeigen, daß sich das erhaltene Produkt nicht zum 2.3.6-Triamino-pyridin verseifen ließ. Jedoch wurde nach Einwirkung von Benzoylchlorid – Imidazolringaufspaltung nach E. Bamberger¹⁰⁾ – das 2.3.6-Triamino-pyridin nachweisbar. Die beiden auf den verschiedenen Wegen erhaltenen Pikrate des 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridins zeigten keine Erniedrigung im Misch-Schmelzpunkt. Ebenso verhielten sich die durch Spaltung des Pikrats erhaltenen freien Verbindungen. Damit ist wahrscheinlich gemacht, daß das bei der Reduktion des 3-Nitro-2-amino-pyridins entstehende kernchlorierte Produkt das 6-Chlor-2.3-diamino-pyridin darstellt.

Abbild. 1. UV-Spektren von Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (I) ($c = 0.0202$ g/l) ———, 6-Chlor-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (IX) ($c = 0.0221$ g/l) - - - - -, 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (X) ($c = 0.0206$ g/l) ······; Lösungsmittel: $n/_{20}$ NaOH



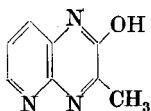
Die Abbild. 1 zeigt die UV-Spektren der entstandenen Imidazolo-pyridine. Die Einführung eines Cl gibt eine Rotverschiebung von $5\text{ m}\mu$, die einer NH_2 -Gruppe von $20\text{ m}\mu$ gegenüber dem unsubstituierten Produkt.

⁹⁾ A. E. Tschitschibabin u. O. Seide, C. 1915 I, 1065; A. E. Tschitschibabin, C. 1915 I, 1066.

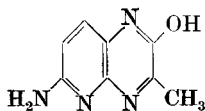
^{*}) Anm. b. d. Korrektur (24. 9. 52.): Das 4-Amino-imidazolo-(5'.4':2.3)-pyridin wurde von F. Kögl, G. M. van der Want u. C. A. Salemink (Rec. Trav. chim. Pays-Bas 67, 29 [1948]) inzwischen dargestellt. ¹⁰⁾ A. 273, 267, 343 [1893].

Pyridino-pyrazine

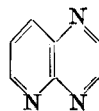
Kondensiert man das 2,3-Diamino-pyridin nicht mit Ameisensäure, sondern mit Brenztraubensäure, so erhält man ein dem Methyl-xanthopterin ähnliches, gelb gefärbtes Produkt. Da in der Pyridinreihe die NH_2 -Gruppe in 3-Stellung ebenso wie beim 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyridin in 5-Stellung bevorzugt reagiert, läßt sich in Analogie zum Methyl-xanthopterin annehmen, daß zumindest der größte Teil des Kondensationsproduktes die Konstitution XI hat.



XI

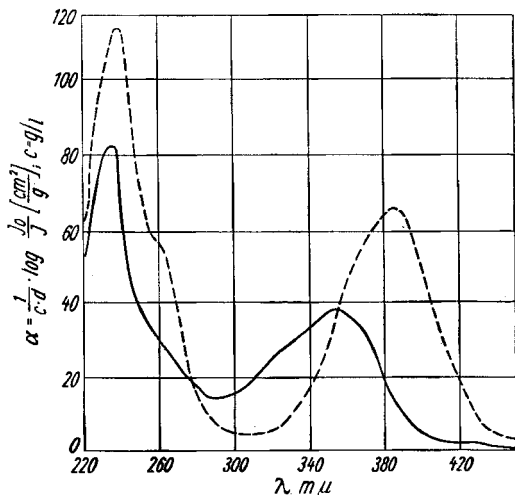


XII



XIII

Ebenso leicht gelingt es, aus 2,3,6-Triamino-pyridin mit Brenztraubensäure im wäbr. Medium ein 6'-Amino-5-oxy-6-methyl-pyridino-[2'.3':2,3]-pyrazin (XII) darzustellen, das ebenfalls in den Löslichkeitseigenschaften und der Farbe dem Methyl-xanthopterin ähnelt. Durch die Einführung der Amino-gruppe in 6-Stellung wird das Spektrum erwartungsgemäß ins Langwellige verschoben und ist bei dem 6'-Amino-5-oxy-6-methyl-pyridino-[2'.3':2,3]-pyrazin dem Methyl-xanthopterin ähnlich. Mit der Bisulfitverbindung des Glyoxals und 2,3-Diamino-pyridin erhält man das Grundskelett XIII. Ebenso entsteht aus 2,3,6-Triamino-pyridin und Glyoxal das 6'-Amino-pyridino-(2'.3':2,3) pyrazin.



Abbild. 2. UV-Spektren von 5-Oxy-6-methyl-pyridino-[2'.3':2,3]-pyrazin ($c=0.0212$ g/l) ———, 6'-Amino-5-oxy-6-methyl-pyridino-[2'.3':2,3]-pyrazin ($c=0.02145$ g/l) - - - - -; Lösungsmittel: n_{20} NaOH

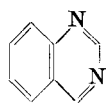
Die Pyridino-pyrazine verhalten sich in ihren Lösungseigenschaften den Pteridinen sehr ähnlich. Wie diese sind sie in den meisten organischen Lösungsmitteln schwer löslich, zeigen jedoch in heißem Alkohol eine beträcht-

liche Löslichkeit. Prinzipiell läßt sich also ebenso wie an den Pyrimidinring auch an den Pyridinring ein Pyrazinsystem angliedern. Die Angliederung führt zu physikalisch und chemisch ähnlichen Verbindungen.

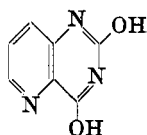
Pyridino-pyrimidine

Nach dem Studium der Ortho-Kondensationen, die zu Imidazolo-pyridinen und zu Pyridino-pyrazinen führten, wurde nun versucht, das den Pyridino-pyrazinen isomere Ringsystem III aufzubauen, welches einen Pyrimidinring mit einem Pyridinring kondensiert enthält. Es leitet sich von den Chinazolin (XIV) ab, die in der Literatur zahlreich beschrieben sind.

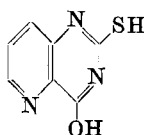
Als Ausgangsprodukt dient die 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2). Von den beiden Isomeren wurde diese Verbindung bevorzugt, da sie sich im Gegensatz zur 2-Amino-pyridin-carbonsäure-(3)¹¹⁾ wie Anthranilsäure mit Chlordinitrobenzol kondensieren läßt. Wie überall in der Pyridinreihe tritt auch hier die Tautomerie der NH₂-Gruppe in Erscheinung, die sich durch die Auffassung des Pyridins als cyclisches Nitril deuten läßt. Da die 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) decarboxyliert, konnte die Kondensation nur unter schonenden Bedingungen gelingen. Das Ziel war die Darstellung der Verbindungen XV, XVI und XVII.



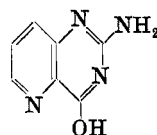
XIV



XV

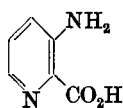


XVI

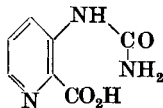


XVII

Dazu kondensiert man zunächst 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) (XVIII) mit Kaliumcyanat und erhält in 50-proz. Ausbeute das Harnstoff-Derivat XIX.



XVIII



XIX



Nach S. Gabriel und J. Colman¹²⁾ geht dieses in der Benzolreihe beim Eindampfen mit 20-proz. Salzsäure in Chinazolin über. In der Pyridinreihe gelingt dieser Ringschluß jedoch nicht. Nachdem auch das von M. T. Bogert und G. Scatchard¹³⁾ angegebene Verfahren – quantitativer Ringschluß durch Kochen mit konz. Alkalilauge – nicht zum Ziel führte, gelang schließlich das thermische Ringschlußverfahren und es entstand in guter Ausbeute die Verbindung XV. Der Ringschluß drückt sich im UV-Spektrum durch eine Rotverschiebung aus.

Noch besser gelingt die Synthese des schwefelhaltigen Derivates XVI. Die Kondensation der 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) mit Ammoniumrhodanid

¹¹⁾ E. Sucharda, B. 58, 1727 [1925]; C. 1924 II, 659.

¹²⁾ B. 38, 3559 [1905].

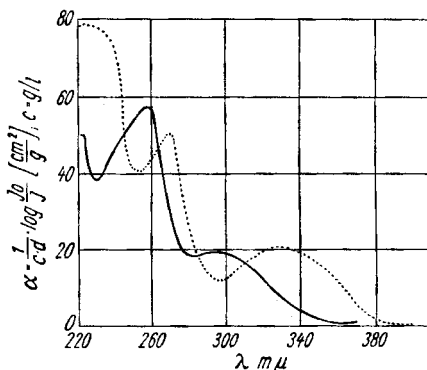
¹³⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 41, 2052 [1919].

gab in 90-proz. Ausbeute den entsprechenden Thioharnstoff, der sich ebenso wie das Harnstoff-Derivat durch Erhitzen in ein Pyridino-pyrimidin überführen ließ. Die Umsetzung der 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) mit Guanidin gelang durch Zusammenschmelzen der beiden Komponenten, wobei in 40-proz. Ausbeute das gewünschte 6-Oxy-2-amino-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin (XVII) entstand.

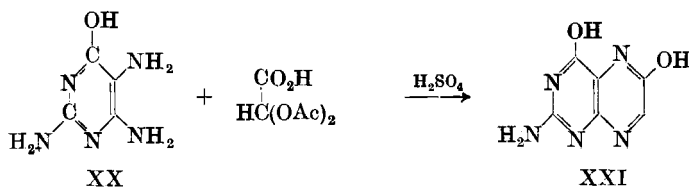
Die 3 Verbindungen verhalten sich den Chinazolinien ähnlich. Aus Eisessig lassen sie sich umkristallisieren und sublimieren – außer der Dioxyverbindung – i. Vak. ohne Zersetzung.

Pteridine

Die Synthese des Xanthopterin wurde in Anlehnung an das Verfahren von Koschara¹⁴⁾ durchgeführt. Danach setzt man das 6-Oxy-2,4,5-triamino-pyrimidin (XX) mit Glyoxylsäure-bariumhydrogensulfid und konz. Schwefelsäure um und bekommt 38% an reinem Xanthopterin. Als Zwischenprodukt bei der Synthese des Glyoxylsäure-bariumhydrogensulfids entsteht nach Doebner¹⁵⁾ die Diacetyl-dioxyessigsäure. Auf Anregung von Prof. Lettré habe ich versucht, dieses Zwischenprodukt direkt zur Kondensation zu verwenden, mit folgendem Ergebnis: In wäßrigem Medium kondensiert sich augenscheinlich die Carboxy-Gruppe mit der reaktionsfähigen



Abbild. 3. UV-Spektren von 3-Ureidopyridin-carbonsäure-(2) ($c = 0.02227$ g/l) ———, 2,6-Dioxy-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin ($c = 0.02225$ g/l) - - - - -; Lösungsmittel n_{20} NaOH



NH₂-Gruppe in 5-Stellung¹⁶⁾ innerhalb weniger Minuten. Kondensiert man nicht in wäßrigem Medium, sondern in konz. Schwefelsäure bei 90°, so bildet sich Xanthopterin (XXI), das nach Reinigung über das kristalline Bariumsalz in Ausbeuten von 40 bis 45% erhalten wird. Das bei der Kondensation in wäßrigem Medium erhaltene Produkt ließ sich durch nachträgliches Anwenden von konz. Schwefelsäure in Xanthopterin überführen. Die Ausbeute ist hierbei jedoch erheblich schlechter als beim sofortigen Ringschluß.

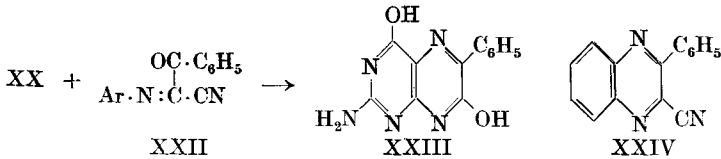
¹⁴⁾ W. Koschara, Ztschr. physiol. Chem. 277, 159 [1943].

¹⁵⁾ O. Doebner, A. 311, 129 [1900]; H. Debus, A. 100, 5 [1856].

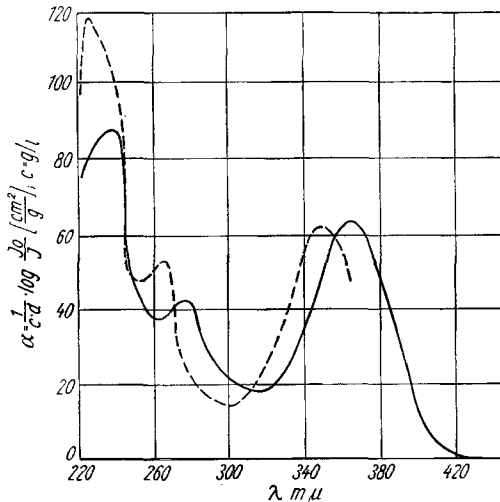
¹⁶⁾ R. Purrmann, A. 548, 284 [1941].

Beim Zersetzen des Bariumsalzes mit verdünnter Schwefelsäure fällt besonders beim schwachen Erwärmen eine intensive Rotfärbung auf¹⁷⁾. Dieselbe zeigt sich auch beim Lösen des Xanthopterin in einer Mischung von Diäthanolamin und Glycerin; vermutlich läßt sich diese Färbung auf eine Pterorhodin-Bildung zurückführen.

Bei der Kondensation von Benzoyl-glyoxylsäurenitril-*p*-dimethylamino-anil¹⁸⁾ (XXII) („rotes Anil“) mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin (XX) entsteht in salzsaurem Medium unter Austritt von Blausäure gleich das Phenyl-xanthopterin neben dem Phenyl-isoxanthopterin (XXIII), das sich durch seine Unlöslichkeit in *n* HCl abtrennen läßt. Aus *o*-Phenylendiamin und dem „roten Anil“ XXII bildet sich in 75-proz. Essigsäure Phenyl-cyan-chinoxalin (XXIV)¹⁸⁾.



Wahrscheinlich entsteht aus dem „roten Anil“ unter dem Einfluß der Säure zunächst die entsprechende Ketocarbonsäure, die dann den Pteridinschluß gibt. Das Phenyl-xanthopterin zeigt dieselben Fluoreszenzeigenschaften wie das Xanthopterin, während das Phenyl-isoxanthopterin ganz dem



Abbild. 4. UV-Spektren von Phenyl-isoxanthopterin ($c=0.023$ g/l) ———, Isoxanthopterin ($c=0.0215$ g/l) - - - - -; Lösungsmittel: $n/_{20}$ NaOH

Iso-Typ entspricht. Verwendet man bei der Synthese des „roten Anils“ an Stelle von Phenyl-pyridiniumbromid Acetonyl-pyridiniumbromid, so erhält man bei nachfolgender Kondensation mit 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidin Methyl-xanthopterin bzw. Methyl-isoxanthopterin.

¹⁷⁾ R. Tschesche u. F. Korte, B. 85, 139 [1952].

¹⁸⁾ F. Kröhnke, B. 80, 298 [1947].

Beschreibung der Versuche

Umlagerung des 2-Nitramino-pyridins (V)¹⁹⁾: 10 g Nitramin V werden in 100 g konz. Schwefelsäure unter Kühlung eingetragen und $\frac{1}{2}$ Stde. auf 50° erwärmt. Es wird mit Natriumcarbonat neutralisiert, wobei darauf geachtet werden muß, daß die Lösung nicht zu alkalisch wird. Dabei fällt das Gemisch von 3-Nitro-2-amino-(VII) und 5-Nitro-2-amino-pyridin (VI) aus. Die beiden Isomeren lassen sich durch Wasserdampfdestillation trennen, wobei die 3.2-Verbindung wasserdampflich ist. Nachdem etwa 3–4 l Wasser abdestilliert sind, ist die 3.2-Verbindung vollständig im Destillat und kann mit Chloroform ausgeschüttelt werden. Aus 10 g Nitramin wurden so maximal 2 g 3-Nitro-2-amino-pyridin erhalten; gelbe Nadeln vom Schmp. 162°, wasserlöslicher als 5-Nitro-2-amino-pyridin. Dieses kann aus dem Kolbenrückstand isoliert werden; aus Wasser Nadeln vom Schmp. 188°.

Versuch zur Umlagerung von V in Phosphorsäure: 10 g des Nitramins V wurden in 100 g Orthophosphorsäure gelöst und bei 100° bzw. 50° durch $\frac{1}{2}$ stdg. Erhitzen umzulagern versucht. Die Substanz löste sich schwer zu einer hellgelben Lösung. Beim Abkühlen fiel eine gelbe Substanz aus, die bei der Wasserdampfdestillation aber nicht flüchtig war. Es erfolgte also keine Umlagerung. Daß noch das Nitramin vorlag, ließ sich dadurch zeigen, daß nach der Umlagerung in Schwefelsäure 2.3- bzw. 2.5-Verbindung in den vorher beschriebenen Mengenverhältnissen gebildet wurde.

3-Nitro-2-amino-pyridin (VII): Zur Vermeidung der Umlagerung in Schwefelsäure, bei der keine bessere Ausbeute an dem 3.2-Isomeren erhalten wird, wurde das direkte Nitrierungsverfahren angewendet. 10 g 2-Amino-pyridin wurden in 25 ccm Schwefelsäure gelöst und mit 7 g rauchender Salpetersäure (d 1.52) unter schwacher Kühlung nitriert, so daß die Temperatur zwischen 40 und 45° lag. Sodann wurde mit Soda oder Ammoniak schwach alkalisch gemacht, und das abgeschiedene Isomeren-gemisch im Wasserdampfstrom destilliert. Ausb. maximal 2.2 g, durchschnittlich 2 g 3-Nitro-2-amino-pyridin. Die 5.2-Verbindung kann aus dem Rückstand isoliert werden. Bei einem größeren Ansatz wurden zur Isolierung von 14 g 3-Nitro-2-amino-pyridin 30 l Wasserdampfdestillat aufgearbeitet.

2-Amino-pyridin-sulfonsäure-(5): Im Gegensatz zum Pyridin läßt sich das 2-Amino-pyridin leicht sulfurieren, fast ebenso leicht wie Anilin. 10 g 2-Amino-pyridin werden mit 24 g konz. Schwefelsäure und 6 g rauchender Schwefelsäure 5 Stdn. auf 180 bis 190° erhitzt und nach E. Koenigs und J. Jungfer²⁰⁾ aufgearbeitet; Ausb. 16 g. Die Reaktions-Lösung wird in Eiswasser (300 ccm) gegossen. Aus der schwach fluoreszierenden Lösung wird die Hauptmenge Schwefelsäure durch Bariumhydroxyd, der Rest ohne Filtrieren durch überschüss. Bariumcarbonat heiß gefällt. Das Filtrat scheidet beim Einengen das Bariumsalz ab, woraus sich mit Schwefelsäure die Sulfonsäure gewinnen läßt. Man erreicht aber dasselbe, wenn man direkt aus dem Filtrat das Barium mit einem geringen Überschuß an Ammoniumcarbonat fällt und das Ammoniumsalz durch wiederholtes Abdampfen mit Wasser in die freie Säure überführt. Sobald die Lösung kein Ammoniak mehr enthält, wird sie im Exsiccator eingedunstet, wobei sich die Säure teilweise kristallin abscheidet; Schmp. 326–327° (Zers.), Ausb. 60% d. Theorie.

3-Nitro-2-amino-pyridin-sulfonsäure-(5): 5 g 2-Amino-pyridin-sulfonsäure-(5) werden in 50 g Schwefelsäure gelöst und mit 2 g rauchender Salpetersäure (d 1.52) und 20 g konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung nitriert. Das Reaktionsgemisch wird in 150 ccm Wasser gegossen. Dabei scheiden sich bräunliche Nadeln ab, die sich sehr leicht in kaltem Wasser lösen und durch Zusatz von konz. Schwefelsäure wieder ausgefällt werden können. Schwach gelbliche Nadeln; Schmp. 220° (Verfärbung), bei 265° Zersetzung.

¹⁹⁾ A. E. Tschitschibabin u. O. E. Seide, C. 1923 II, 1022.

²⁰⁾ B. 57, 2080 [1924].

Abspaltung der Sulfonsäuregruppe²¹): 1.5 g 3-Nitro-2-amino-pyridin-sulfonsäure-(5) werden mit 14 ccm 45-proz. Orthophosphorsäure und 14 ccm Wasser versetzt.

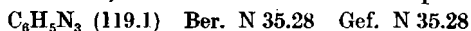
a) Es wird 5 Stdn. im Bombenrohr auf 180–200° erhitzt. Die Lösung wird schwarz, im alkalischen Bereich tritt starke NH₃-Entwicklung auf. Mit Bariumchlorid wird Schwefelsäure gefällt, bei der Wasserdampfdestillation ist kein 3-Nitro-2-amino-pyridin nachweisbar.

b) Bei 5stdg. Erhitzen auf 150° war die Ammoniakentwicklung schwächer, die Lösung war jedoch noch dunkel. Es gelang ebcnfalls nicht, 3-Nitro-2-amino-pyridin nachzuweisen.

c) 4 g 3-Nitro-2-amino-pyridin-sulfonsäure-(5) wurden mit 36 ccm 45-proz. Orthophosphorsäure und 20 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Alkalis machen fiel eine helle voluminöse Substanz aus, die sich als das Natriumsalz der Sulfonsäure erwies. In diesem Falle ist also die Abspaltung der HSO₃-Gruppe nicht erfolgt.

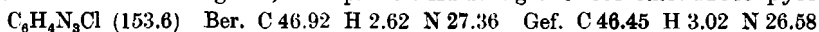
In den Fällen a und b gelang es, 3-Nitro-2-oxy-pyridin zu isolieren; gelbe Nadeln aus Wasser vom Schmp. 224°.

Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (I): 1 g 2.3-Diamino-pyridin (IV) wird 2mal mit je 20 ccm wasserfreier Ameisensäure insgesamt 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei das erste Mal die Ameisensäure i. Vak. abgedampft wird. Nach beendeter Umsetzung dampft man i. Vak. zur Trockne ein, wobei die Formyl-Verbindung erstarrt. Sie wird i. Vak. auf dem Wasserbad intensiv getrocknet und mit 0.3 g Mg-Pulver in einer Retorte gemischt. Anschließend destilliert man i. Vak. bei 10⁻¹ Torr. Zuerst geht bei 120° Badtemperatur wenig Öl über, dann die Hauptmenge bei 180–190°. Die Substanz kristallisiert beim Stehen teilweise, erstarrt jedoch zum größten Teil glasartig und ist blaßgelb. Sie ist löslich in Wasser, Säuren, heißem Alkohol, wenig löslich in Benzol, Essigester, Dioxan und den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Es gelang nicht, die Substanz umzukristallisieren, aus Alkohol fiel sie stets amorph aus; Schmp. 126–128°.



Monopikrat: Kristalle vom Schmp. 185–186°.

6-Chlor-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (IX): 1 g der Verbindung VIII wird 2mal mit je 20 ccm wasserfreier Ameisensäure insgesamt 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wie beim Diamin angegeben. Im Gegensatz zu diesem ist die Formyl-Verbindung beim Eindampfen völlig kristallin. Das Rohprodukt hat den Schmp. 210° und wird im Metallbad bei 250–260°/10⁻¹ Torr destilliert. Die Substanz ist schwer löslich in Benzol und organischen Lösungsmitteln, in der Hitze löslich in Wasser. Es zeigen sich hierbei also dieselben Löslichkeitsunterschiede wie zwischen dem Diamin und dem chlorierten Diamin; das letztere ist nur in der Hitze wasserlöslich. Aus heißem Wasser kristallisiert die Substanz korallenartig aus; Schmp. 223°. Ausb. 1 g 6-Chlor-imidazolo-pyridin.



6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (X): 1 g 6-Chlor-imidazolo-pyridin (IX) wurde mit 4 g frisch geschmolzenem Chlorzinkammoniak 5 Stdn. im Bombenrohr auf 220° erhitzt. Die alkalische Aufarbeitung führte nicht zum Ziel, da die entstehende Substanz in organischen Lösungsmitteln unlöslich ist. Das Zink wurde daher aus essigsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff ausgefällt, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit absol. Alkohol ausgezogen; die noch vorhandenen Ammoniumsalze wurden i. Hochvak. absublimiert. Die Trennung der organischen und anorganischen Komponente ist sehr verlustreich. Zurück bleibt das 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (Schmp. des Rohproduktes 162°), dessen krist. Pikrat bei 237–238° (Zers.) schmilzt.

²¹) K. Jakobsen, B. 10, 1009, 1013 [1877]; Kalle & Co. Dtsch. Reichs-Pat. 146716, Frdl. Teerfarben-Fabrikat. 7, 119 [1905]; H. Staudinger, Organische Analysen, Springer-Verlag, Berlin 1944.

Darstellung des 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridins (X) aus 2.3.6-Triamino-pyridin: 5 g 2.3.6-Triamino-pyridin-dihydrochlorid werden mit 75 ccm wasserfreier Ameisensäure unter Zusatz der äquiv. Menge Natriumformiat 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, in Wasser gelöst und die Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt. Dabei erhält man 2 g Formyl-Verbindung, die bei 187° (Zers.) schmilzt. Diese wird auf 220° erhitzt und bei 10⁻¹ Torr destilliert. Dabei erhält man eine farblose Substanz, die bei 164—167° schmilzt. Zur Reinigung wurde versucht, das Silbersalz darzustellen. Bei Zugabe von Silbernitrat in Ammoniak-Lösung fällt eine farblose voluminöse Substanz aus, die nach der Abtrennung des Silbers allerdings denselben Schmelzpunkt zeigt. Sie wird in Salzsäure gelöst und durch Aceton das Hydrochlorid gefällt; es bildet sich ein fast farbloses Salz. In alkohol. Lösung entsteht mit Pikrinsäure ein Pikrat vom Schmp. 237°. Der Misch-Schmelzpunkt mit dem auf anderem Wege dargestellten Pikrat des 6-Amino-imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridins zeigte keine Erniedrigung.

$C_6H_6N_4 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (363.8) Ber. C 39.63 H 2.49 N 27.09 Gef. C 38.98 H 2.10 N 26.58

5-Oxy-6-methyl-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrazin (XI): 500 mg 2.3-Diaminopyridin werden mit 0.4 ccm Brenztraubensäure in 20 ccm Wasser gelöst und schnell filtriert. Nach etwa 10 Min. fällt eine blaßgelbe Substanz aus, die sich bei 205° zersetzt, in Wasser und organ. Lösungsmitteln unlöslich ist, sich in Glykol, Glycerin, Alkalilaugen und Säuren löst. Durch Verseifung läßt sich kein Diaminopyridin zurückgewinnen, was den Pyrazinringschluß beweist.

$C_8H_7ON_3$ (161.2) Ber. C 59.61 H 4.38 N 26.08 Gef. C 59.98 H 3.50 N 25.12

6'-Amino-5-oxy-6-methyl-pyridino-[2'.3':2.3]-pyrazin (XII): 2 g des 2.3.6-Triamino-pyridin-dihydrochlorids werden mit 0.88 g Brenztraubensäure in der Kälte in 50 ccm Wasser gelöst. Bei Zugabe von wenig Natronlauge zur Bindung des Chlorwasserstoffs fällt nach wenigen Minuten eine blaßgelbe Substanz aus. Die überstehende Lösung färbt sich blau. Der gelbe Niederschlag wird aus Säuren umgelöst und zeigt dabei dieselben Lösungseigenschaften wie das vorstehend beschriebene Pyrazin. Beim Trocknen i. Hochvak. bei 140° verliert die Substanz $\frac{1}{2}$ Mol. H₂O.

$C_8H_8ON_4$ (176.2) Ber. C 54.54 H 4.58 N 31.80 Gef. C 53.95 H 5.13 N 31.12

6'-Amino-pyridino-[2'.3':2.3]-pyrazin²²⁾: Man löst 2 g des 2.3.6-Triamino-pyridin-dihydrochlorids und 0.7 g Glyoxal in 50 ccm Wasser und schüttelt kräftig durch. Das 6'-Amino-pyridino-[2'.3':2.3]-pyrazin fällt aus und zeigt die gleichen Löslichkeitseigenschaften wie die beiden vorher beschriebenen Verbindungen. Schmp. >250° (Verfärbung); Ausb. 55% d. Th., löslich in heißem Benzol.

$C_7H_6N_4$ (146.2) Ber. C 57.52 H 4.14 N 38.34 Gef. C 57.21 H 3.89 N 37.98

In gleicher Weise entsteht so aus 2.3-Diamino-pyridin und Glyoxal das Pyridino-(2'.3':2.3)-pyrazin.

Xanthopterin (XXI): Zur Kondensation benutzt man das Kaliumsalz der Diacetyl-dioxyessigsäure, das nach Doebner¹⁵⁾ beschrieben ist. Man verwendet unmittelbar das Rohprodukt, das nach der Umsetzung der Dichloressigsäure mit Kaliumacetat und abschließendem Abfiltrieren des Kaliumchlorids als wäbr. Lösung anfällt. 2.5 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidinsulfat (vergl. XX) werden in 30 ccm konz. Schwefelsäure + 5 ccm Wasser gelöst und mit 5 ccm der oben erwähnten Kaliumsalz-Lösung versetzt. Man kühlt dabei in fließendem Wasser und gibt die wäbr. Lösung langsam dazu. Anschließend erhitzt man $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad, gießt nach dem Erkalten auf Eis und neutralisiert nach dem Verdünnen auf 500 ccm sorgfältig mit Ammoniak. Hierbei fällt eine braune, stark grünlich fluoreszierende Substanz aus, die abfiltriert wird. Man löst sie in heißer verd. Ammoniak-Lösung und gibt die Lösung in 2 l einer siedenden $n/5$ Ba(OH)₂-Lösung. Nach 3tägigem Stehen bei 0° hat sich ein schön kristallines Bariumsalz abgeschieden. Fällt es zunächst amorph aus, so bringt man es

²²⁾ J. Bernstein, B. Stearns, E. Shaw u. W. Lott, Journ. Amer. chem. Soc. **69**, 1151 [1947].

noch einmal durch Erwärmen in Lösung; in der Regel kristallisiert es dann gut. Das Bariumsalz wird mit Schwefelsäure zersetzt und nach erneuter Neutralisation der schwefelsauren Lösung das Xanthopterin isoliert; Ausb. 40% d. Theorie.

$C_6H_5O_2N_5$ (179.1) Ber. C 40.23 H 2.81 N 39.10 Gef. C 39.72 H 3.12 N 39.51

6-Oxy-2-mercapto-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin (XVI): 1.4 g 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) wurden in 20 ccm Wasser gelöst und 1 g Ammoniumrhodanid zugegeben. Bei Zusatz einiger Tropfen Salzsäure fiel eine farblose kristalline Substanz aus, die aus wenig Wasser umkristallisiert wurde; Schmp. 195° (Zers.).

$C_7H_7O_2N_3S$ (197.2) Ber. C 42.63 H 3.58 N 21.31 Gef. C 42.44 H 3.26 N 20.99

Der entstandene Thioharnstoff wurde 3 Stdn. auf 160–180° erhitzt, mit Wasser ausgekocht, der Rückstand i. Vak. sublimiert, oder aus Eisessig umkristallisiert. Die gebildete Verbindung war in Wasser und organischen Lösungsmitteln schwer löslich und zeigte chinazolinähnliche Eigenschaften. Schmp. 300° (Zers.); Ausb. 60% d. Theorie.

$C_7H_5ON_3S$ (179.2) Ber. C 46.91 H 2.81 N 23.46 Gef. C 46.56 H 2.63 N 23.12

6-Oxy-2-amino-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin (XVII): 1.4 g 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) wurden in 40 ccm Wasser gelöst und mit 1 g Kaliumcyanat und 1 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nach einem Tag fiel bei pH 2 das Harnstoff-Derivat in farblosen Kristallen aus; Schmp. 235° (Zers.). Löslich in heißem Wasser, unlöslich in organ. Lösungsmitteln, Ausb. 50% d. Theorie. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt entweicht Wasser. Die Substanz wird oberhalb 250° wieder fest und schmilzt dann bis 300° nicht mehr. Es hat sich dabei das 2-Amino-6-oxy-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin gebildet, das aus Eisessig umkristallisiert werden kann; Ausb. 60% d. Theorie.

$C_7H_5O_2N_3$ (163.1) Ber. C 51.54 H 3.09 N 25.76 Gef. C 51.26 H 3.24 N 25.36

2.6-Diamino-pyridino-[3'.2':4.5]-pyrimidin: 1.4 g 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(2) werden mit 1.8 g Guanidincarbonat im Ölbad zunächst 2 Stdn. auf 120°, dann weitere 4 Stdn. auf 140–170° erhitzt. Der Rückstand wird mit Wasser ausgekocht, wobei nur wenig in Lösung geht. Die Substanz ist in Alkalilaugen und Säuren löslich und sublimiert bei Atmosphärendruck farblos. Sie zeigt die für das Chinazolin charakteristischen Eigenschaften und läßt sich aus Eisessig umkristallisieren. Sie sublimiert i. Vak. bei 220°; Ausb. 40% d. Theorie.

$C_7H_6ON_4$ (162.2) Ber. C 51.85 H 3.73 N 34.56 Gef. C 51.52 H 3.47 N 34.38

8-Phenyl-isoxanthopterin: 1 g „rotes Anil“ (XXII)¹⁸⁾ wird mit 1.6 g 6-Oxy-2.4.5-triamino-pyrimidinsulfat in 100 ccm 2*n* HCl 15 Min. gekocht. Die anfangs rote Lösung entfärbt sich nach wenigen Minuten. Nach 10 Min. beginnt ein gelber Niederschlag auszufallen und es entwickelt sich Blausäure. Der gelbe Niederschlag wird nach 1 Stde. abfiltriert und verhält sich in seinen Löslichkeitseigenschaften wie Isoxanthopterin; Ausb. 130 mg.

$C_{12}H_9O_2N_2$ (255.2) Ber. C 56.47 H 3.55 N 27.44 Gef. C 56.09 H 3.24 N 26.03

Aus dem Filtrat läßt sich nach Neutralisation das isomere 9-Phenyl-xanthopterin isolieren, das dieselbe Fluorescenz und Löslichkeitseigenschaften wie das Xanthopterin zeigt; Ausb. 40 mg.