

Hellmut Bredereck, Franz Effenberger und Hans G. Österlin¹⁾

Synthesen in der Purin-Reihe, XVIII²⁾

Purin-Synthesen mit 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen. Über 4.5-Dihydroxy-pyrimidin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 24. Januar 1967)

4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine setzen sich mit Amidin-hydrochloriden, Diphenylcarbodiimid, Phenylisocyanat, Senfölen und Thioharnstoff zu Purinen um. Die 8-Thioxo-7.9-dialkyl(aryl)-dihydropurine geben bei der alkalischen Hydrolyse 4.5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidine, die mit Harnstoff in 8-Oxo-7.9-dialkyl(aryl)-dihydropurine übergehen und bei der Hydrolyse 4.5-Dihydroxy-pyrimidin ergeben.

Vor einiger Zeit haben wir über die Synthese des Purins und mehrerer 7-substituierter Purine aus Aminoacetonitrilen mit Tris-formamino-methan und Ammoniak in Eisessig oder Formamidinacetat^{3–5)} berichtet.

Durch alkalische Aufspaltung der 7-substituierten Purine haben wir die 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine erhalten⁴⁾. Über Umsetzungen mit diesen Verbindungen berichten wir in der vorliegenden Arbeit.

Es ist bekannt, daß von den beiden Amino-Gruppen im 4.5-Diamino-pyrimidin die 5-Amino-Gruppe infolge ihrer größeren Basizität bevorzugt mit elektrophilen Partnern reagiert. So haben Albert und Brown⁶⁾ bei der Umsetzung von 4.5-Diamino-pyrimidin mit Benzoylchlorid neben wenig 4.5-Bis-benzamino-pyrimidin 4-Amino-5-benzamino-pyrimidin (45%) erhalten, das durch Erhitzen auf 230° unter Ringschluß in das 8-Phenyl-purin übergeht.

Wir setzten 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine mit Amidin-hydrochloriden, Diphenylcarbodiimid, Phenylisocyanat, Senfölen und Thioharnstoff um. Dabei erhielten wir Purine und konnten z. T. auch Zwischenprodukte isolieren.

Bei der Umsetzung mit Amidin-hydrochloriden in einer Schmelzreaktion bei 190° sowie mit Diphenylcarbodiimid in siedendem Dimethylformamid entstanden die bisher unbekanntenen 7.8-Dialkyl(aryl)- bzw. 8-Anilino-7-alkyl(aryl)-purine (Tab. I und 2).

¹⁾ H. G. Österlin, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

²⁾ XVII. Mittel.: H. Bredereck, P. Schellenberg, R. Nast, H. Heise und O. Christmann, Chem. Ber. 99, 944 (1966).

³⁾ H. Bredereck, F. Effenberger, G. Rainer und H. P. Schosser, Liebigs Ann. Chem. 659, 133 (1962).

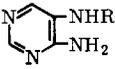
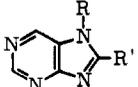
⁴⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und G. Rainer, Liebigs Ann. Chem. 673, 82 (1964).

⁵⁾ H. Bredereck, F. Effenberger und G. Rainer, Liebigs Ann. Chem. 673, 88 (1964).

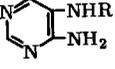
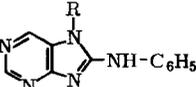
⁶⁾ A. Albert und D. J. Brown, J. chem. Soc. [London] 1954, 2060.

Das bei Verwendung von Diphenylcarbodiimid entstehende Anilin reagiert mit noch vorhandenem Diphenylcarbodiimid zu α -Triphenylguanidin, daraus entsteht durch Hydrolyse *N,N'*-Diphenyl-harnstoff, der sich von dem Purinderivat durch fraktionierte Kristallisation abtrennen läßt.

Tab. 1. 7.8-Dialkyl(aryl)-purine aus 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen und Amidinhydrochloriden

	-amidinhydrochlorid		Ausb. %	Schmp.
R		R R'		
CH ₃ (1)	Acet-	CH ₃ CH ₃ (4)	74	196—197°
CH ₃ (1)	Benz-	CH ₃ C ₆ H ₅ (5)	86	213—214°
C ₂ H ₅ (2)	Acet-	C ₂ H ₅ CH ₃ (6)	74	132—133°
C ₂ H ₅ (2)	Benz-	C ₂ H ₅ C ₆ H ₅ (7)	74	137—138°
C ₆ H ₅ (3)	Acet-	C ₆ H ₅ CH ₃ (8)	81	171—172°
C ₆ H ₅ (3)	Benz-	C ₆ H ₅ C ₆ H ₅ (9)	63	178—179°

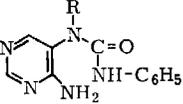
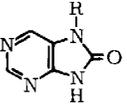
Tab. 2. 8-Anilino-7-alkyl(aryl)-purine aus 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen und Diphenylcarbodiimid

		Ausb. %	Schmp.
R	R		
CH ₃ (1)	CH ₃ (10)	73	229—230°
C ₂ H ₅ (2)	C ₂ H ₅ (11)	80	263—265°
C ₆ H ₅ (3)	C ₆ H ₅ (12)	65	258—260°

Die von *F. E. King* und *T. J. King*⁷⁾ durchgeführte Umsetzung von 4.5-Diamino-6-hydroxy-2-methyl-pyrimidin-hydrochlorid mit Phenylcyanamid in Butanol hatte entsprechend zum 8-Anilino-6-hydroxy-2-methyl-purin geführt.

Die Umsetzungen mit Phenylisocyanat und Senfölen ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Mit Phenylisocyanat in siedendem Dioxan erhielten wir zunächst Zwischenprodukte, die beim Erhitzen über ihren Schmp. unter Anilin-Abspaltung und Ringschluß in die 8-Oxo-7-alkyl(aryl)-dihydropurine übergingen (Tab. 3). Aufgrund der

Tab. 3. 4-Amino-5-[1-alkyl(aryl)-3-phenyl-ureido]-pyrimidine und 8-Oxo-7-alkyl(aryl)-dihydropurine aus 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen und Phenylisocyanat

4-Amino-5-alkyl(aryl)-amino-pyrimidin		Ausb. %	Schmp.		Ausb. %	Schmp.
	R			R		
1	CH ₃ (13)	70	205—206°	CH ₃ (16)	91	255—256°
2	C ₂ H ₅ (14)	74	211—212°	C ₂ H ₅ (17)	90	196°
3	C ₆ H ₅ (15)	69	195°	C ₆ H ₅ (18)	93	237—238°

⁷⁾ *F. E. King* und *T. J. King*, *J. chem. Soc. [London]* 1947, 943.

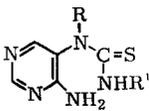
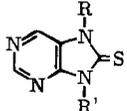
Analysenergebnisse und in Analogie zu den Umsetzungen mit 4.5-Diamino-pyrimidinen⁶⁾ muß es sich bei den Zwischenprodukten um 4-Amino-5-[1-alkyl(aryl)-3-phenyl-ureido]-pyrimidine (**13**–**15**) handeln.

Ringschlußreaktionen von substituierten Pyrimidinen mit Phenylisocyanat zu 2.6.8-substituierten Purin-Derivaten sind bekannt. So hatten bereits *Fischer*⁸⁾ sowie *Traube*⁹⁾ aus 5-Amino-4-hydroxy-uracil bzw. 4.5-Diamino-uracil und Phenylisocyanat zunächst eine Addition des Isocyanats an die 5-Amino-Gruppe festgestellt. Mit HCl war dann in der Hitze der Ringschluß zur 9-Phenyl-harnsäure erfolgt. Die in l. c.⁷⁾ beschriebene Umsetzung von 4.5-Diamino-6-hydroxy-2-methyl-pyrimidin mit Phenylisocyanat hatte ebenfalls zu einer Addition des Isocyanats an der 5-Amino-Gruppe geführt; der Ringschluß zum 8-Anilino-6-hydroxy-2-methyl-purin-hydrochlorid war den Autoren nur mit Phosphortrichlorid in kochendem Toluol gelungen.

Die Umsetzungen mit Phenylsenföhl in siedendem Dimethylformamid führten bei den 4-Amino-5-alkylamino-pyrimidinen **1** und **2** zu den 8-Thioxo-7-alkyl-9-phenyl-dihydropurinen **19** und **20**, bei dem 4-Amino-5-anilino-pyrimidin (**3**) dagegen zum 8-Thioxo-7-phenyl-dihydropurin (**22**) (Tab. 4).

Unter milderer Reaktionsbedingungen (in siedendem Dioxan) erhielten wir aus **2** das Zwischenprodukt **21**, das beim Erhitzen über seinen Schmp. unter Ringschluß und NH₃-Abspaltung in **20** überging. Die Bildung von **20** kann als Beweis dafür angesehen werden, daß das Zwischenprodukt **21** durch Addition des Phenylsenföhl an der 5-Äthylamino-Gruppe von **2** entstanden ist. **22** ist tautomeriefähig, durch Methylierung mit Methyljodid in alkalischer Lösung erhielten wir 8-Methylmercapto-7-phenyl-purin.

Tab. 4. Umsetzungen von 4-Amino-5-alkylamino-pyrimidinen

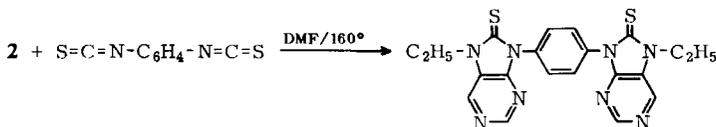
4-Amino-5-alkyl-(aryl)-amino-pyrimidin	-senföhl (in)			Ausb. %	Schmp.			Ausb. %	Schmp.
		R	R'			R	R'		
1	Phenyl-(DMF/160°)	—	—	—	—	CH ₃	C ₆ H ₅ (19)	87	221–222°
2	Phenyl-(DMF/160°)	—	—	—	—	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (20)	82	172–173°
2	Phenyl-(Dioxan/100°)	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (21)	69	148–149°	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (20)	53	172–173°
3	Phenyl-(DMF/160°)	—	—	—	—	C ₆ H ₅	H (22)	60	250–251°
1	Methyl-(DMF/130°)	CH ₃	CH ₃ (23)	70	191–192°	CH ₃	CH ₃ (25)	7.6	162–163°
2	Methyl-(DMF/130°)	C ₂ H ₅	CH ₃ (24)	77	182–183°	C ₂ H ₅	CH ₃ (26)	7.3	94–95°

8) *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 1701 (1900).

9) *W. Traube*, Liebigs Ann. Chem. **432**, 266 (1923).

Bei den Umsetzungen von **1** und **2** mit dem weniger reaktionsfähigen Methylsenfölen erhielten wir bei 130° in Dimethylformamid in Analogie zu den oben beschriebenen Ergebnissen die von uns als 4-Amino-5-[1-alkyl-3-methyl-thioureido]-pyrimidine angesehenen Verbindungen **23** und **24**, mit **3** trat keine Reaktion ein. Sowohl in siedendem Dimethylformamid als auch beim Erhitzen der Verbindungen **23** und **24** erfolgte neben der Rückbildung in die Ausgangsprodukte Zersetzung. Ein Ringschluß zu den 8-Thioxo-9-methyl-7-alkyl-dihydropurinen **25** und **26** gelang lediglich bei 137° in Dimethylformamid, allerdings nur mit 7–8% Ausbeute, während ca. 60–80% der Ausgangspyrimidine zurückgewonnen wurden (Tab. 4). Diese Beobachtung steht im Einklang mit der leichten Spaltbarkeit von Additionsverbindungen aliphatisch-aromatischer Amine mit Senfölen¹⁰⁾.

In der Reihe der Senföle setzten wir auch noch das 1,4-Diisothiocyanato-benzol mit **2** in siedendem Dimethylformamid um und erhielten nach 1stdg. Reaktionsdauer das 1,4-Bis-[8-thioxo-7-äthyl-7,8-dihydro-purinyl-(9)]-benzol (**27**).



27

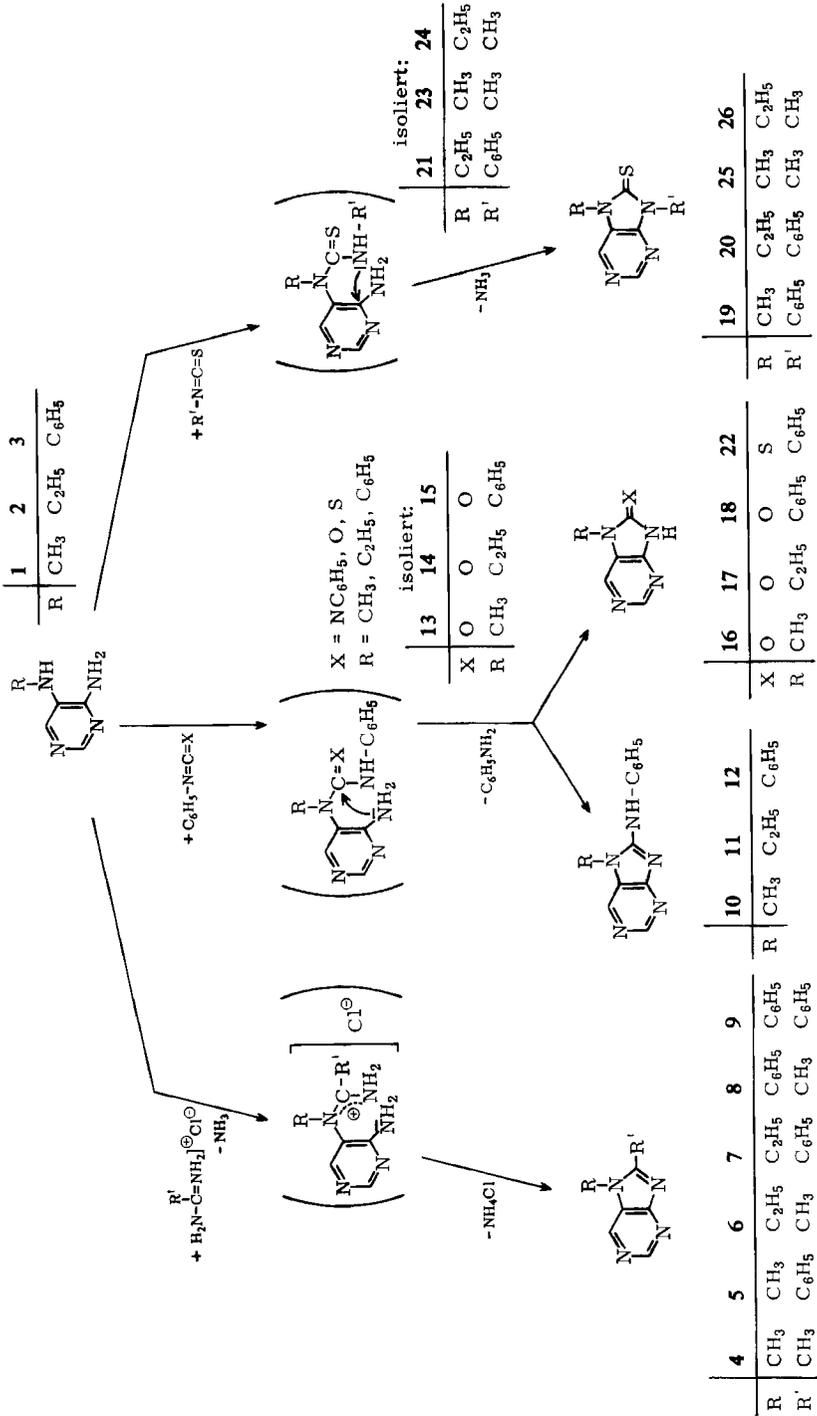
Traube⁹⁾ sowie Biltz und Strufe¹¹⁾ hatten 4,5-Diamino-uracile bzw. Uramile mit Senfölen z. T. in Gegenwart von NaOH umgesetzt und zunächst eine Addition erhalten. Den Ringschluß zu 9-Alkyl(aryl)-8-thio-harnsäuren hatten sie in konz. Salzsäure durchgeführt. In jüngerer Zeit haben Blicke und Schaaf¹²⁾ die Umsetzung des 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracils in Äthanol mit Senfölen zu den entsprechenden 5-Thioureido-Derivaten und deren Ringschluß unter verschiedenen Reaktionsbedingungen beschrieben. Mit konz. Salzsäure haben sie 1,3,9-substituierte 8-Thio-harnsäuren neben 2-Alkylamino-thiazolo[5,4-d]pyrimidinen erhalten, im Falle des 4-Amino-5-[3-äthyl-thioureido]-1,3-dimethyl-uracils nach Erhitzen auf 250° die 1,3-Dimethyl-8-thio-harnsäure.

Für alle angeführten Ringschlußreaktionen ist die Elektrophilie des C-Atoms der Thiocarbamoyl-, Carbamoyl-, Guanyl- bzw. Imido-yl-Gruppen an der alkyl- bzw. aryl-substituierten Amino-Gruppe in 5-Stellung von entscheidender Bedeutung. Im Falle der Umsetzungen mit Amidin-hydrochloriden, Diphenylcarbodiimid und Phenylisocyanat reicht die Polarität der C=N- bzw. C=O-Bindung unabhängig von der Art der Substituenten der benachbarten N-Atome offensichtlich aus, ein genügend großes elektrophiles Zentrum am C-Atom zu schaffen, so daß der Ringschluß stets durch Angriff der 4-Amino-Gruppe erfolgt. Dagegen wird bei der Umsetzung mit Senfölen die C=S-Gruppe erst in Nachbarschaft zweier N-aryl-substituierter Amino-Gruppen so stark polarisiert, daß ein Angriff der 4-Amino-Gruppe erfolgen kann. Trägt eine der benachbarten Amino-Gruppen jedoch einen Alkylsubstituenten, der die Basizität der Amino-Gruppe erhöht, so wird die Polarität der C=S-Gruppe erniedrigt und ein nucleophiler Angriff des Thiocarbamoyl-N-Atoms am C-4 begünstigt.

¹⁰⁾ Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 9, S. 892, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

¹¹⁾ H. Biltz und K. Strufe, Liebigs Ann. Chem. **423**, 200 (1921).

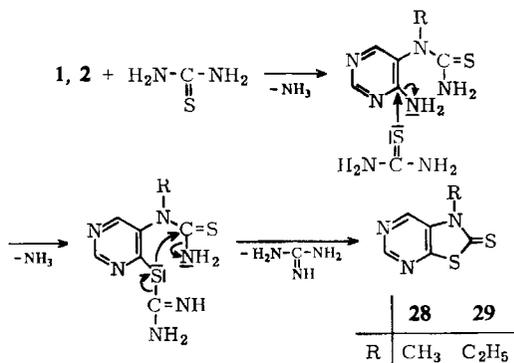
¹²⁾ F. F. Blicke und R. L. Schaaf, J. Amer. chem. Soc. **78**, 5857 (1956).



Von Interesse waren auch die Umsetzungen mit Thioharnstoff.

Albert und *Brown*⁶⁾ hatten aus dem unsubstituierten 4,5-Diamino-pyrimidin mit Thioharnstoff bei 200° 8-Mercapto-purin und *Brown* und *Mason*¹³⁾ aus 5-Amino-4-methylamino-pyrimidin mit Thioharnstoff bei 190° 8-Mercapto-9-methyl-purin erhalten.

Wir gewannen aus den 4-Amino-5-alkylamino-pyrimidinen **1** und **2** (**3** ließ sich nicht umsetzen) mit überschüss. Thioharnstoff bei 200° die 2-Thioxo-1-alkyl-dihydrothiazolo-[5,4-*d*]pyrimidine **28** und **29**. Auch mit molaren Mengen an Thioharnstoff entstanden keine 8-Mercapto-purine, die Ausbb. an **28** und **29** lagen niedriger, und wir erhielten größere Mengen an Ausgangspyrimidinen zurück. Der Reaktionsverlauf läßt sich so erklären, daß zunächst eine Addition des Thioharnstoffs an die Alkylamino-Gruppe unter NH₃-Abspaltung erfolgt. Einerseits wird nun durch die Nachbarschaft der Alkylamino-Gruppe — wie bereits oben geschildert — die Polarität der C=S-Gruppe für einen Angriff der 4-Amino-Gruppe zu stark abgeschwächt, zum anderen reicht die Nucleophilie der unsubstituierten Thiocarbamoyl-Gruppe zu einem Angriff am C-4 nicht aus. Bei den in l. c.⁶⁾ und l. c.¹³⁾ beschriebenen Umsetzungen ist die Polarität der C=S-Gruppe in Nachbarschaft zweier unsubstituierter Amino-Gruppen jedoch ausreichend für einen nucleophilen Angriff der 4-Amino- bzw. 4-Alkylamino-Gruppe. In unserem Fall greift daher ein weiteres Molekül Thioharnstoff mit dem S-Atom zunächst nucleophil am C-4 unter NH₃-Abspaltung an und anschließend am C-Atom der Thiocarbamoyl-Gruppe unter Guanidin-Abspaltung und Ringschluß.



Normalerweise gehen die Synthesen der Thiazolo-pyrimidine von 5-Amino-4-mercapto-pyrimidinen aus. So hatten *Fischer* und *Ach*¹⁴⁾ das erste Thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin aus 4-Thio-uramil und Acetanhydrid hergestellt. Nach dem gleichen Prinzip verlaufen z. B. auch die von *Rose*¹⁵⁾ und *Elion, Lange* und *Hitchings*¹⁶⁾ beschriebenen Synthesen. Das 2-Mercapto-thiazolo-[5,4-*d*]pyrimidin hatten *Takahashi* und Mitarbb.¹⁷⁾ aus 5-Amino-4-mercapto-pyrimidin und Kaliummethylxanthogenat hergestellt. Lediglich die in l. c.¹²⁾ beschriebenen 2-Alkylamino-5,7-dioxo-4,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-thiazolo[5,4-*d*]pyrimidine wurden bei der sauren Kondensation der aus 4,5-Diamino-1,3-dimethyl-uracil mit Senfölen erhaltenen Thioharnstoff-Derivate in geringer Ausbeute isoliert.

¹³⁾ *D. J. Brown* und *S. F. Mason*, J. chem. Soc. [London] 1957, 682.

¹⁴⁾ *E. Fischer* und *L. Ach*, Liebigs Ann. Chem. **288**, 157 (1895).

¹⁵⁾ *F. L. Rose*, J. chem. Soc. [London] 1952, 3448.

¹⁶⁾ *G. B. Elion, W. H. Lange* und *G. H. Hitchings*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2858 (1956).

¹⁷⁾ *T. Takahashi, T. Naito* und *S. Inoue*, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **6**, 334 (1958), C. A. **53**, 1359 (1959).

Als weitere Reaktion untersuchten wir die alkalische Hydrolyse einiger 7,9-disubstituierter 8-Thioxo-dihydropurine. Sie führte in guten Ausbeuten zu den 4,5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen (Tab. 5).

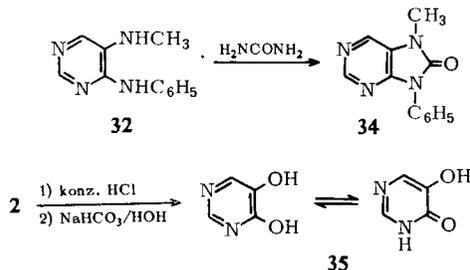
Tab. 5. 4,5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidine

			Ausb. %	Schmp.	
	R	R'			
25	CH ₃	CH ₃	30	68	140—141°
26	C ₂ H ₅	CH ₃	31	73	154—155°
19	CH ₃	C ₆ H ₅	32	82	197—198°
20	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	33	75	185—186°

Die alkalische Hydrolyse von Purinen wurde erstmals von *Fischer*¹⁸⁾ beschrieben und von uns⁴⁾ sowie in l. c.⁶⁾ auch bei 7- bzw. 9-monosubstituierten Purinen angewandt. Von den 4,5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen war lediglich das 4,5-Bis-methylamino-pyrimidin — erhalten durch alkalische Hydrolyse von 6,7-Dioxo-5,8-dimethyl-tetrahydro-pteridin — bekannt¹⁹⁾.

Aus den 4,5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen lassen sich durch Schmelzreaktion mit Harnstoff (190°) 7,9-disubstituierte 8-Oxo-dihydropurine gewinnen, wie wir am Beispiel der Umsetzung von **32** zu 8-Oxo-7-methyl-9-phenyl-dihydropurin (**34**) zeigen konnten.

Außerdem lassen sich die 4,5-Bis-alkyl(aryl)amino-pyrimidine ebenso wie die 4,5-Diamino- und 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine mit konz. Salzsäure in der Siedehitze zu 4,5-Dihydroxy-pyrimidin-hydrochlorid spalten, das durch Neutralisation in wäbr. Lösung mit Natriumhydrogencarbonat nahezu quantitativ (90%) in das freie 4,5-Dihydroxy-pyrimidin (**35**) umgewandelt wird.



Nach Abschluß unserer Untersuchungen (1963) erhielten wir Kenntnis von den Arbeiten von *McOmie* und *Turner*²⁰⁾, die ebenfalls die saure Hydrolyse von Pyrimidin-Derivaten beschreiben, u. a. z. B. von 4,5-Diamino-, 5-Amino-4-hydroxy- und 4-Hydroxy-5-alkoxy-pyrimidinen zu 4,5-Dihydroxy-pyrimidin-hydrohalogeniden, die bei der Umkristallisation in Wasser nach Neutralisation die freie Base als Monohydrat bilden.

Das IR-Spektrum von wasserfreiem 4,5-Dihydroxy-pyrimidin (KBr) zeigt im OH- bzw. NH-Valenz-Schwingungsbereich nur unscharfe Banden und zwischen 3300 und 2000/cm ein sehr breites unstrukturiertes Absorptionsgebiet — offensichtlich wegen der

¹⁸⁾ *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 3266 (1898).

¹⁹⁾ *A. Albert, D. J. Brown* und *H. C. S. Wood*, J. chem. Soc. [London] **1956**, 2066.

²⁰⁾ *J. F. W. McOmie* und *A. B. Turner*, J. chem. Soc. [London] **1963**, 5590.

leichten Wasserstoffbeweglichkeit der 4-Hydroxy-Gruppe. In Analogie zu den isomeren 2.4- bzw. 4.6-Dihydroxy-pyrimidinen²¹⁾ kann man auch für das 4.5-Dihydroxy-pyrimidin eine tautomere Oxo-Form diskutieren.

Beschreibung der Versuche

Die papierchromatographischen Untersuchungen wurden nach der absteigenden Methode mit dem Papier b Gl (Fa. Schleicher & Schüll) in den Systemen (a) n-Butanol/5*n* Essigsäure (2:1) und (b) n-Propanol/1-proz. Ammoniak (2:1) durchgeführt und im UV-Licht bei 254 m μ ausgewertet (A = Absorption, hB = hellblaue und V = violette Fluoreszenz).

7.8-Dialkyl(aryl)-purine (vgl. Tab. 1). *Allgemeines*: Die 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine werden durch 1stdg. Erhitzen auf 190° mit den Amidin-hydrochloriden zusammengesmolzen, die erstarrte Schmelze wird mit einer Emulsion von Chloroform/Wasser (1:1) bei der Siedetemp. des Chloroforms bis zur vollständigen Lösung geschüttelt. Anschließend wird die wäßr. Schicht im Falle der Dialkylpurine — wegen deren besserer Wasserlöslichkeit — 2 Stdn. mit Chloroform extrahiert und im Falle der phenylsubstituierten Purine zweimal mit 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, zur Trockne eingengt, der Rückstand bei 170–200°/10⁻³ Torr sublimiert und aus Äthanol/A-Kohle oder Toluol umkristallisiert.

7.8-Dimethyl-purin (4): Aus 0.62 g 4-Amino-5-methylamino-pyrimidin (1)⁴⁾ und 1.25 g Acetamidin-hydrochlorid Ausb. 0.55 g (74%) glänzende Blättchen (aus Äthanol/A-Kohle), Schmp. 196–197°, *R_F* (a) 0.57 A, (b) 0.72 A.

C₇H₈N₄ (148.2) Ber. C 56.74 H 5.44 N 37.82 Gef. C 56.50 H 5.52 N 37.79

7-Methyl-8-phenyl-purin (5): Aus 0.62 g 1 und 2.1 g Benzamidin-hydrochlorid Ausb. 0.9 g (86%) farblose Nadelchen (aus Äthanol/A-Kohle), Schmp. 213–214°, *R_F* (a) 0.78 A, (b) 0.86 A.

C₁₂H₁₀N₄ (210.2) Ber. C 68.55 H 4.79 N 26.65 Gef. C 68.78 H 5.18 N 26.73

8-Methyl-7-äthyl-purin (6): Aus 2.76 g 4-Amino-5-äthylamino-pyrimidin (2)⁴⁾ und 5.0 g Acetamidin-hydrochlorid Ausb. 2.4 g (74%) lange, farblose Nadeln (aus Toluol), Schmp. 132–133°, *R_F* (a) 0.67 A, (b) 0.80 A.

C₈H₁₀N₄ (162.2) Ber. C 59.24 H 6.21 N 34.55 Gef. C 59.50 H 6.51 N 34.70

7-Äthyl-8-phenyl-purin (7): Aus 2.76 g 2 und 8.2 g Benzamidin-hydrochlorid Ausb. 3.3 g (74%) gelbliche Plättchen (aus Toluol), Schmp. 137–138°, *R_F* (a) 0.83 A, (b) 0.88 A.

C₁₃H₁₂N₄ (224.3) Ber. C 69.62 H 5.39 N 24.99 Gef. C 69.32 H 5.62 N 24.82

8-Methyl-7-phenyl-purin (8): Aus 3.4 g 4-Amino-5-anilino-pyrimidin (3)⁴⁾ und 5.0 g Acetamidin-hydrochlorid Ausb. 3.1 g (81%) gelbliche Nadeln (aus Toluol), Schmp. 171–172°, *R_F* (a) 0.81 hB, (b) 0.88 V.

C₁₂H₁₀N₄ (210.2) Ber. C 68.55 H 4.79 N 26.65 Gef. C 68.83 H 4.89 N 26.58

7.8-Diphenyl-purin (9): Aus 3.4 g 3 und 7.3 g Benzamidin-hydrochlorid Ausb. 3.2 g (63%) farblose Rhomben (aus Toluol), Schmp. 178–179°, *R_F* (a) 0.87 hB, (b) 0.92 hB.

C₁₇H₁₂N₄ (272.3) Ber. C 74.98 H 4.44 N 20.58 Gef. C 74.89 H 4.85 N 20.86

8-Anilino-7-alkyl(aryl)-purine (vgl. Tab. 2). *Allgemeines*: Die 4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine werden mit Diphenylcarbodiimid in Dimethylformamid 6 Stdn. auf 160° erhitzt, die entstandenen Lösungen bei 100°/12 Torr eingengt und aufgearbeitet.

²¹⁾ A. Albert und J. N. Phillips, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.

8-Anilino-7-methyl-purin (10): Aus 1.24 g **14**) und 4.3 g *Diphenylcarbodiimid* in 35 ccm Dimethylformamid erhält man nach Umsetzung und Einengen ein Öl, das in Äthanol aufgenommen wird. Zu der siedenden Lösung gibt man dieselbe Menge heißes Wasser, läßt 1 Stde. in der Kälte stehen, saugt den ausgefallenen Diphenylharnstoff ab, verkocht in dem Filtrat den Alkohol und kristallisiert das beim Erkalten erstarrte Öl aus Äthanol/Wasser um. Ausb. 1.65 g (73%) farblose Rhomben, Schmp. 229–230°. R_F (a) 0.25 A, (b) 0.36 (A).

$C_{12}H_{11}N_5$ (225.2) Ber. C 63.98 H 4.92 N 31.09 Gef. C 64.01 H 4.83 N 30.86

8-Anilino-7-äthyl-purin (11): Aus 1.38 g **24**) und 4.3 g *Diphenylcarbodiimid* in 35 ccm Dimethylformamid erhält man nach Umsetzung und Einengen ein Öl, das wie vorstehend behandelt wird. Nach der Wasser-Zugabe wird die Lösung nach kurzem Stehenlassen in der Kälte vom Diphenylharnstoff abfiltriert. Nach einiger Zeit erfolgt die Fällung des Purins, die durch weitere Wasserzugabe vervollständigt wird. Ausb. 1.9 g (80%) farblose Rhomben aus wenig Äthanol, Schmp. 263–265°. R_F (a) 0.71 hB, (b) 0.86 hB.

$C_{13}H_{13}N_5$ (239.3) Ber. C 65.25 H 5.48 N 29.27 Gef. C 65.57 H 5.76 N 29.26

8-Anilino-7-phenyl-purin (12): Aus 1.86 g **34**) und 4.3 g *Diphenylcarbodiimid* in 35 ccm Dimethylformamid erhält man nach Umsetzung und Einengen ein Öl, das mit wenig Äthanol angerieben wird, wobei ein Niederschlag entsteht. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden wird filtriert und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 1.85 g (65%) farblose Rhomben, Schmp. 258–260°. R_F (a) 0.80 hB, (b) 0.90 hB.

$C_{17}H_{13}N_5$ (287.3) Ber. C 71.06 H 4.56 N 24.38 Gef. C 70.81 H 4.65 N 24.13

4-Amino-5-[1-alkyl(aryl)-3-phenyl-ureido]-pyrimidine (vgl. Tab. 3). *Allgemeines:* Die **4-Amino-5-alkyl(aryl)amino-pyrimidine** werden mit *Phenylisocyanat* in absol. Dioxan 30 Min. auf 100° erhitzt. Die Lösung wird i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand dreimal aus Äthanol umkristallisiert (hierbei wird Diphenylharnstoff, der sich im Filtrat anreichert, abgetrennt).

4-Amino-5-[1-methyl-3-phenyl-ureido]-pyrimidin (13): Aus 1.24 g **14**) und 1.8 g *Phenylisocyanat* in 80 ccm absol. Dioxan erhält man 1.7 g (70%) farblose Kristalle, Schmp. 205–206°. R_F (a) 0.71 A, (b) 0.87 A.

$C_{12}H_{13}N_5O$ (243.3) Ber. C 59.25 H 5.39 N 28.79 Gef. C 59.27 H 5.55 N 28.89

4-Amino-5-[1-äthyl-3-phenyl-ureido]-pyrimidin (14): Aus 1.38 g **24**) und 1.8 g *Phenylisocyanat* in 80 ccm absol. Dioxan erhält man 1.9 g (74%) farblose Kristalle, Schmp. 211–212°. R_F (a) 0.81 A, (b) 0.90 A.

$C_{13}H_{15}N_5O$ (257.3) Ber. C 60.68 H 5.88 N 27.22 Gef. C 60.60 H 6.09 N 27.39

4-Amino-5-[1.3-diphenyl-ureido]-pyrimidin (15): Aus 1.86 g **34**) und 1.8 g *Phenylisocyanat* in 80 ccm absol. Dioxan entsteht bereits in der Siedehitze ein Niederschlag, der abfiltriert und mit wenig Äthanol digeriert wird. Ausb. 2.1 g (69%) farblose Nadelchen, Schmp. 195°.

$C_{17}H_{15}N_5O$ (305.3) Ber. C 66.87 H 4.95 N 22.94 Gef. C 66.99 H 4.97 N 22.69

Beim Umkristallisieren aus Äthanol erfolgt Ringschluß zu **18**.

8-Oxo-7-methyl-7.8-dihydro-purin (16): 0.5 g **13** werden in einem Reagenzglas vorsichtig über den Schmp. erwärmt. Der unter leichter Gasentwicklung nach wenigen Min. gebildete kristalline Niederschlag wird nach dem Erkalten aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.28 g (91%) farblose Nadeln, Schmp. 255–256°, R_F (a) 0.57 A, (b) 0.61 A (Lit.¹³): Schmp. 256–257°).

8-Oxo-7-äthyl-7.8-dihydro-purin (17): 0.52 g 14 werden in einem Reagenzglas vorsichtig über den Schmp. erwärmt. Die nach dem Erkalten auskristallisierte Substanz wird aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.3 g (90%) farblose Nadeln, Schmp. 196°, R_F (a) 0.71 A, (b) 0.69 A (Lit.²²); Schmp. 196–197°).

$C_7H_8N_4O$ (164.2) Ber. C 51.21 H 4.91 N 34.13 Gef. C 51.35 H 5.03 N 33.95

8-Oxo-7-phenyl-7.8-dihydro-purin (18): 0.6 g 15 werden in 10 ccm Äthanol 10 Min. auf 80° erhitzt. Nach Erkalten und 2stdg. Stehenlassen werden die farblosen Nadeln abgesaugt. Ausb. 0.39 g (93%), Schmp. 237–238°, R_F (a) 0.81 V, (b) 0.80 V (Lit.²²); Schmp. 237–238°.

$C_{11}H_8N_4O$ (212.2) Ber. C 62.25 H 3.80 N 26.40 Gef. C 62.10 H 4.04 N 25.92

8-Thioxo-7-methyl-9-phenyl-7.8-dihydro-purin (19): 1.24 g 1 werden mit 2.2 g Phenylsenföl in 25 ccm Dimethylformamid 7 Stdn. auf 160° erhitzt, die Reaktionslösung wird bei 100°/12 Torr eingeeengt, der Rückstand mit wenig Äthanol angerieben, der Niederschlag abgesaugt und aus reichlich Äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.1 g (87%) gelbliche Nadeln, Schmp. 221–222°, R_F (a) 0.82 A, (b) 0.87 A.

$C_{12}H_{10}N_4S$ (242.3) Ber. C 59.48 H 4.16 N 23.13 Gef. C 59.40 H 4.44 N 23.58

8-Thioxo-7-äthyl-9-phenyl-7.8-dihydro-purin (20)

a) Aus 1.38 g 2⁴) und 2.2 g Phenylsenföl in 25 ccm Dimethylformamid, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 2.1 g (82%) gelbliche Kristalle, Schmp. 172–173°.

$C_{13}H_{12}N_4S$ (256.3) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.87 Gef. C 60.55 H 4.70 N 22.07

b) 1.0 g 21 (s. nachstehend) werden 1 Stde. auf 180° erhitzt, die erkaltete Schmelze wird mit wenig Äthanol verrieben und der auftretende Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.5 g (53%) gelbliche Kristalle, Schmp. und Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Verbindung 172–173°. R_F (a) 0.88 A, (b) 0.91 A.

4-Amino-5-[1-äthyl-3-phenyl-thioureido]-pyrimidin (21): 0.7 g 2⁴) werden mit 1.1 g Phenylsenföl in 30 ccm absol. Dioxan 3 Stdn. auf 100° erhitzt. Die Reaktionslösung läßt man in der Kälte stehen, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus Äthanol um. Ausb. 0.95 g (69%) farblose Nadeln, Schmp. 148–149°. R_F (a) 0.80 A, (b) 0.89 A.

$C_{13}H_{15}N_5S$ (273.4) Ber. C 57.13 H 5.53 N 25.63 Gef. C 57.35 H 5.72 N 25.30

8-Thioxo-7-phenyl-7.8-dihydro-purin (22): 6.5 g 3⁴) werden mit 12.0 g Phenylsenföl in 60 ccm Dimethylformamid 8 Stdn. auf 160° erhitzt. Die Reaktionslösung wird bei 100°/12 Torr eingeeengt, das zurückbleibende Öl bei 60° mit 100 ccm 2n NaOH versetzt, die entstehende gelbe Emulsion vorsichtig von dem dunklen Öl dekantiert und mit wenig Äther ausgeschüttelt (zur Entfernung des restlichen Phenylsenföls). Die entstehende klare gelbliche Lösung wird langsam mit 2n HCl angesäuert, der Niederschlag mehrmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 250 ccm absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.8 g (60%) gelbe Nadeln, Schmp. 250–251°. R_F (a) 0.82 A, (b) 0.76 A.

$C_{11}H_8N_4S$ (228.3) Ber. C 57.89 H 3.35 N 24.55 Gef. C 57.65 H 3.83 N 24.41

8-Methylmercapto-7-phenyl-purin: 3.0 g 22 werden bei 40° in 60 ccm 5-proz. Natronlauge gelöst. Man läßt 3.0 g Methyljodid langsam zutropfen, saugt die entstehenden feinen Nadeln ab, wäscht sie mit Wasser und anschließend mit wenig Äther; Ausb. 2.5 g (78%) farblose Nadeln, Schmp. 201–202°.

$C_{12}H_{10}N_4S$ (242.3) Ber. C 59.50 H 4.16 N 23.13 Gef. C 59.58 H 4.12 N 23.46

²²) G. Rainer, Dissertat., Techn. Hochschule Stuttgart 1963.

4-Amino-5-[1.3-dimethyl-thioureido]-pyrimidin (**23**): 8.0 g **14**) und 11.0 g *Methylsolföl* werden in 50 ccm Dimethylformamid 7 Stdn. auf 130° erhitzt (die Temp. muß genau eingehalten werden). Die Reaktionslösung wird bei 100°/12 Torr eingeeengt, das zurückbleibende Öl mit wenig Äthanol angerieben und der Niederschlag aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8.9 g (70%) farblose Kristalle, Schmp. 191–192°. R_F (a) 0.52 A, (b) 0.79 A.

$C_7H_{11}N_5S$ (197.3) Ber. C 42.62 H 5.62 N 35.51 Gef. C 42.64 H 5.35 N 35.43

4-Amino-5-[3-methyl-1-äthyl-thioureido]-pyrimidin (**24**): Aus 7.0 g **24**) und 8.5 g *Methylsolföl* in 50 ccm Dimethylformamid, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 8.3 g (77%) farblose Kristalle, Schmp. 182–183°. R_F (a) 0.67 A, (b) 0.85 A.

$C_8H_{13}N_5S$ (211.3) Ber. C 45.48 H 6.20 Gef. C 45.58 H 6.55

8-Thioxo-7,9-dimethyl-7,8-dihydro-purin (**25**): 8.6 g **23** werden in 50 ccm Dimethylformamid 24 Stdn. auf 137° erhitzt (die Temp. muß genau eingehalten werden). Die blaugrüne Reaktionslösung wird bei 100°/12 Torr eingeeengt, der Rückstand mit wenig Äthanol aufgenommen, mit Äther im Verhältnis 2:1 versetzt, der kristalline Niederschlag (4.5 g = 83% **1**) abfiltriert und das Filtrat erneut bei 100°/12 Torr eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit 20 ccm 1*n* NaOH verrieben, die entstehende faserige, voluminöse Substanz abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.6 g (7.6%) faserige, voluminöse Nadeln, Schmp. 162–163°. R_F (a) 0.78 A, (b) 0.85 A.

$C_7H_8N_4S$ (180.2) Ber. C 46.66 H 4.48 N 31.10 Gef. C 46.70 H 4.83 N 31.25

8-Thioxo-9-methyl-7-äthyl-7,8-dihydro-purin (**26**): Aus 7.5 g **24** in 50 ccm Dimethylformamid, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 0.5 g (7.3%) faserige Nadeln, Schmp. 94–95°. R_F (a) 0.84 A, (b) 0.90 A.

$C_8H_{10}N_4S$ (194.3) Ber. C 49.45 H 5.19 N 28.83 Gef. C 49.71 H 5.17 N 29.03

2.6 g = 53% **2** wurden zurückgewonnen.

1.4-Bis-[8-thioxo-7-äthyl-7,8-dihydro-puriny-(9)]-benzol (**27**): 1.38 g **24**) werden mit 1.0 g 1.4-Diisothiocyanato-benzol in 30 ccm Dimethylformamid 1 Stde. auf 160° erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt und aus viel Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (37%) verfilzte Nadeln, bis 360° nicht schmelzend.

$C_{20}H_{18}N_8S_2$ (434.5) Ber. C 55.28 H 4.17 N 25.79 Gef. C 55.67 H 4.36 N 25.66

2-Thioxo-1-methyl-1,2-dihydro-thiazolo[5.4-d]pyrimidin (**28**): 2.5 g **14**) und 4.0 g *Thioharnstoff* werden 1.5 Stdn. auf 200° erhitzt. Die erstarrte rötliche Schmelze wird mit wenig Wasser digeriert, abfiltriert und der Rückstand aus Wasser/A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 0.8 g (22%) lange, gelbe Nadeln, Schmp. 133–134°. R_F (a) 0.83 A, (b) 0.88 A.

$C_6H_5N_3S_2$ (183.3) Ber. C 39.33 H 2.75 N 22.93 S 34.99

Gef. C 38.96 H 2.92 N 23.04 S 35.16

2-Thioxo-1-äthyl-1,2-dihydro-thiazolo[5.4-d]pyrimidin (**29**): Aus 2.76 g **24**) und 4.0 g *Thioharnstoff*, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 0.9 g (23%) lange, gelbe Nadeln, Schmp. 122–123°. R_F (a) 0.89 A, (b) 0.92 A.

$C_7H_7N_3S_2$ (197.3) Ber. C 42.62 H 3.57 N 21.30 S 32.51

Gef. C 42.67 H 3.59 N 21.39 S 32.46

Pikrat: Schmp. 105–106°.

4.5-Bis-methylamino-pyrimidin (**30**): 0.4 g **25** werden mit 15 ccm 5*n* NaOH in 10 ccm Äthanol 6 Stdn. auf 80° erhitzt, die Lösung anschließend mit wenig konz. Salzsäure neutralisiert, mit Na_2CO_3 -Lösung auf pH 9 gebracht, zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit

30 ccm absol. Äthanol 15 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung filtriert, wieder zur Trockne eingengt, der Rückstand zweimal bei $160^{\circ}/5 \cdot 10^{-3}$ Torr in einer Sublimationsapparatur destilliert und aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 0.21 g (68%) farblose, faserige Nadeln, Schmp. $140-141^{\circ}$ (Lit.¹⁹): $140-142^{\circ}$. R_F (a) 0.57 A, (b) 0.88 A.

4-Methylamino-5-äthylamino-pyrimidin (31): Aus 0.4 g 26 und 15 ccm 2*n* NaOH in 10 ccm Äthanol, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 0.23 g (73%) farblose, büschelartige Nadeln, Schmp. $154-155^{\circ}$. R_F (a) 0.66 A, (b) 0.91 A.

$C_7H_{12}N_4$ (152.2) Ber. C 55.24 H 7.95 N 36.82 Gef. C 55.28 H 8.29 N 36.55

5-Methylamino-4-anilino-pyrimidin (32): 2.65 g 19 werden mit 75 ccm 5*n* NaOH in 50 ccm Äthanol 6 Stdn. auf 80° erhitzt. Aus der Reaktionslösung wird Äthanol verkocht, der Niederschlag in der Kälte abgesaugt, mit Eiswasser alkalifrei gewaschen, mit wenig Äthanol in der Siedehitze gelöst, die Lösung mit A-Kohle kurz aufgekocht, das Filtrat mit heißem Wasser bis zur Trübung versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Ausb. 1.8 g (82%) farblose Platten, Schmp. $197-198^{\circ}$. R_F (a) 0.74 hB, (b) 0.91 hB.

$C_{11}H_{12}N_4$ (200.2) Ber. C 65.98 H 6.04 N 27.98 Gef. C 65.93 H 6.38 N 28.15

5-Äthylamino-4-anilino-pyrimidin (33): Aus 7.3 g 20 und 100 ccm 5*n* NaOH in 70 ccm Äthanol, wie vorstehend beschrieben. Ausb. 4.6 g (75%) farblose Platten, Schmp. $185-186^{\circ}$. R_F (a) 0.78 hB, (b) 0.92 hB.

$C_{12}H_{14}N_4$ (214.3) Ber. C 67.26 H 6.59 N 26.15 Gef. C 67.33 H 6.67 N 26.45

8-Oxo-7-methyl-9-phenyl-7,8-dihydro-purin (34): 0.15 g 32 werden mit 0.22 g Harnstoff 3 Stdn. auf 190° erhitzt. Die erkaltete Schmelze wird mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung filtriert, bei $190^{\circ}/10^{-3}$ Torr in der Sublimationsapparatur destilliert und die erhaltene Substanz aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.1 g (59%) verfilzte Nadeln, Schmp. $151-152^{\circ}$. R_F (a) 0.81 V, (b) 0.29 A.

$C_{12}H_{10}N_4O$ (226.2) Ber. C 63.70 H 4.46 N 24.77 Gef. C 63.63 H 4.92 N 24.95

4,5-Dihydroxy-pyrimidin (35): 7.25 g 2⁴) werden mit 100 ccm konz. Salzsäure 6 Stdn. auf 100° erhitzt, die Reaktionslösung dann auf das halbe Volumen eingengt, über Nacht stehen gelassen, die gelbbraunen Nadeln abgesaugt und aus 20-proz. Salzsäure/A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 6.5 g (83%) *4,5-Dihydroxy-pyrimidin-hydrochlorid*, farblose Kristalle, die bis 270° nicht schmelzen.

Zu der Lösung von 4.2 g des *Hydrochlorids* in 30 ccm Wasser gibt man langsam 2.4 g *Natriumhydrogencarbonat*. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle enthalten 1 Mol. Kristallwasser; zu dessen Entfernung wird bei $100^{\circ}/12$ Torr getrocknet. Ausb. 2.8 g (90%) farblose Kristalle, die bis 270° nicht schmelzen (Lit.²⁰): Nadeln, die sich bei 260° schwarz färben und um 300° schmelzen; Lit.²³): Schmp. $268-269^{\circ}$ (Zers.), R_F (a) 0.46 A, (b) 0.29 A.

$C_4H_4N_2O_2$ (112.1) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 43.09 H 3.67 N 25.40

²³) P. Chang und Kwei-che Chiang, *Scientia sinica* 6, 293 (1957), C. A. 52, 2023 (1958).