

Alfredo Giner-Sorolla

Darstellung und Eigenschaften einiger 6- und 2.6-substituierter Purine

Aus der Division of Biological Chemistry, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, und Sloan-Kettering Division, Cornell University Graduate School of Medical Sciences, New York, USA

(Eingegangen am 1. August 1967)

Ausgehend von 6-Methyl-purin (10) wurden durch Anwendung der *Ortoleva-King*- und *Kröhnke*-Reaktionen das Anil *N,N*-Dimethyl-*N'*-[purinyl-(6)-methyl]-*p*-phenylendiamin (2) und mehrere Purin-aldehyd-(6)-Derivate (5–9) hergestellt. Es wird über die Oxydation und Nitrosierung des 6-Methyl-purins berichtet sowie die Darstellung weiterer Derivate von 2-Amino-purin-aldehyd-(6) beschrieben.

Analoge Verbindungen zu den heterocyclischen Basen der Nucleinsäuren wurden während der vergangenen Jahre dargestellt in der Hoffnung, daß diese Verbindungen als Inhibitoren des Zellwachstums dienen könnten^{1–4}). Purinderivate wie 6-Mercapto-purin⁵), 6-Chlor-purin^{6,7}) und 6-Hydroxylamino-purin^{8–11}) besaßen bemerkenswerte Eigenschaften als Zellwachstumshemmer. 6-Methyl-purin¹²) zeigte zusätzlich onkolytische Wirkung, seine Toxizität verhinderte jedoch die klinische Anwendung. In der Purinreihe sind bereits Untersuchungen durchgeführt worden, die auf eine erhöhte Reaktionsfähigkeit der 6-Methylgruppe schließen lassen. Auf der Suche nach 6-Methyl-purin-Abkömmlingen mit verbessertem therapeutischem Index wurden eine Anzahl Untersuchungen in der Literatur beschrieben. Oxydation von 6-Methyl-purin mit Peressigsäure lieferte das entsprechende 1-*N*-Oxid¹³). Die

- 1) C. P. Rhoads, Antimetabolites and Cancer, Amer. Assoc. Advancement Sci., Washington 1955.
- 2) G. E. W. Wolstenholme und M. E. O'Connor, CIBA Foundation Symposium on „The Chemistry and Biology of Purines“, Churchill Ltd., London 1957.
- 3) A. Giner-Sorolla, Chemiker-Ztg. **88**, 1 (1964).
- 4) J. A. Montgomery, Fortschr. Arzneimittel-Forsch. **8**, 431 (1965).
- 5) G. H. Hitchings und C. P. Rhoads, Ann. New York Acad. Sci. **60**, 183 (1954).
- 6) A. Bendich, P. J. Russell, jr. und J. J. Fox, J. Amer. chem. Soc. **76**, 6073 (1954).
- 7) J. H. Burchenal, Med. Clinics North Amer. **40**, 935 (1956).
- 8) A. Giner-Sorolla, Ph. D. Thesis, Cornell University, Ithaca, N. Y. 1958 (Dissertat. Abstr. **20**, 1148 (1959)).
- 9) A. Giner-Sorolla und A. Bendich, J. Amer. chem. Soc. **80**, 3932 (1958).
- 10) A. C. Sartorelli, A. L. Bieber, P. K. Chang und G. A. Fischer, Biochem. Pharmacol. **13**, 507 (1964).
- 11) A. Giner-Sorolla, S. A. O'Bryant, J. H. Burchenal und A. Bendich, Biochemistry **5**, 3057 (1966).
- 12) F. S. Philips, S. S. Sternberg, L. Hamilton und D. A. Clarke, Ann. New York Acad. Sci. **60**, 283 (1954).
- 13) M. A. Stevens, A. Giner-Sorolla, H. W. Smith und G. B. Brown, J. org. Chemistry **27**, 567 (1962).

Ortoleva-King-Reaktion¹⁴⁻¹⁶) mit nachfolgender Oxydation des dabei erhaltenen Methylen-Pyridiniumjodids nach dem *Kröhnke*-Verfahren¹⁷⁻²⁰) (vgl. auch l.c.^{21,22}) ergab Purinaldehyd-(6)²³), das starke Xanthin-Oxydase-Hemmung zeigt²⁴). Die *Knoevenagel*-Kondensation von 6-Methyl-purin wurde von *Hampton*²⁵) durchgeführt. Die Halogenierung²⁶) und die Chloralkondensation^{27,28}) lieferten ebenfalls neue Purin-(6)-Derivate. 6-Trifluormethyl-purin und Abkömmlinge davon wurden zusätzlich synthetisiert²⁹); schließlich wurde auch Schwefel in das 6-Methyl-purin eingeführt, welches Mercapto-6-methyl-purin-Derivate³⁰) sowie 6-Mercaptomethyl-purin³¹) lieferte.

In dieser Arbeit wird über die Darstellung von Purin-aldehyd-(6)-Derivaten aus 6-Methyl-purin (**10**) mittels Kondensation, Oxydation und Nitrosierung berichtet. Da einige 6-substituierte 2-Amino-purine, z.B. 2,6-Diamino-purin^{32,33}) und Thio-guanin^{34,35}) im Tierversuch cytostatische Wirkung zeigten, wurden einige 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-Derivate ebenfalls in Angriff genommen.

Behandlung von 6-Methyl-purin (**10**) mit Pyridin und Jod ergab das *N*-[Puriny-(6)-methyl]-pyridiniumjodid (**4**), welches nach Umsetzung mit *p*-Nitroso-dimethylanilin das *p*-Phenylendiamin-*N*-oxid **1** lieferte²³). Bei dieser Reaktion erhielt man in wechselnden Ausbeuten (10–80%) ein Nebenprodukt, welches als das Anil **2** identifiziert wurde. Diese Umsetzung zwischen einer aktiven Methylengruppe und einer aromatischen Nitrosoverbindung wurde ausführlich von *Kröhnke*¹⁷⁻²⁰) untersucht. (Vgl. auch Übersichtsarbeiten über Nitrone³⁶⁻³⁸.) Das Anil **2** wurde ungefähr in einem Drittel der Ansätze gebildet. Versuche zur Herstellung des Anils ohne Verunreinigung durch das Nitron nach dem Verfahren von *de Waal* und *Brink*²¹) scheiterten. Die gleiche Erfahrung machten *Kröhnke* und Mitarbb.¹⁸) mit anderen aromatischen und hetero-

14) *G. Ortoleva*, Gazz. chim. ital. **30**, 509 (1900), C. **1900** II, 315.

15) *L. Carroll King*, J. Amer. chem. Soc. **66**, 894, 1612 (1944).

16) *M. Colonna*, Gazz. chim. ital. **91**, 34 (1961).

17) *F. Kröhnke*, Angew. Chem. **65**, 605 (1953).

18) *F. Kröhnke*, *H. Leister* und *I. Vogt*, Chem. Ber. **90**, 2792 (1957).

19) *F. Kröhnke* und *W. Zecher*, Angew. Chem. **74**, 811 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. **1**, 626 (1962).

20) *F. Kröhnke*, Angew. Chem. **75**, 181 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 225 (1963), dort weitere Literaturhinweise.

21) *H. L. de Waal* und *C. V. D. M. Brink*, Chem. Ber. **89**, 636 (1956).

22) *W. Ried* und *H. Bender*, Chem. Ber. **89**, 1893 (1956).

23) *A. Giner-Sorolla*, *I. Zimmerman* und *A. Bendich*, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2515 (1959).

24) *D. A. Gilbert*, Biochem. J. **93**, 214 (1964).

25) *A. Hampton*, persönl. Mitteil. (Benzaldehyd und HCl bei 180°).

26) *S. Cohen*, *E. Thom* und *A. Bendich*, J. org. Chemistry **27**, 3545 (1962).

27) *H. Lettré*, Liebigs Ann. Chem. **649**, 131 (1961).

28) *H. Lettré*, *H. Ballweg*, *H. Maurer* und *D. Rehberger*, Naturwissenschaften **50**, 224 (1963).

29) *A. Giner-Sorolla* und *A. Bendich*, J. Amer. chem. Soc. **80**, 5744 (1958).

30) *A. Giner-Sorolla*, *E. Thom* und *A. Bendich*, J. org. Chemistry **29**, 3209 (1964).

31) *A. Giner-Sorolla* und *A. Bendich*, J. Med. Chem. **8**, 667 (1965).

32) *A. Bendich* und *G. B. Brown*, J. biol. Chemistry **176**, 1471 (1948).

33) *L. L. Bennet, jr.*, *J. E. Skipper*, *C. C. Stock* und *C. P. Rhoads*, Cancer Res. **15**, 485 (1955).

34) *J. H. Burchenal*, *A. Bendich*, *G. B. Brown*, *G. B. Elion* und *G. H. Hitchings*, Cancer [Philadelphia] **2**, 119 (1949).

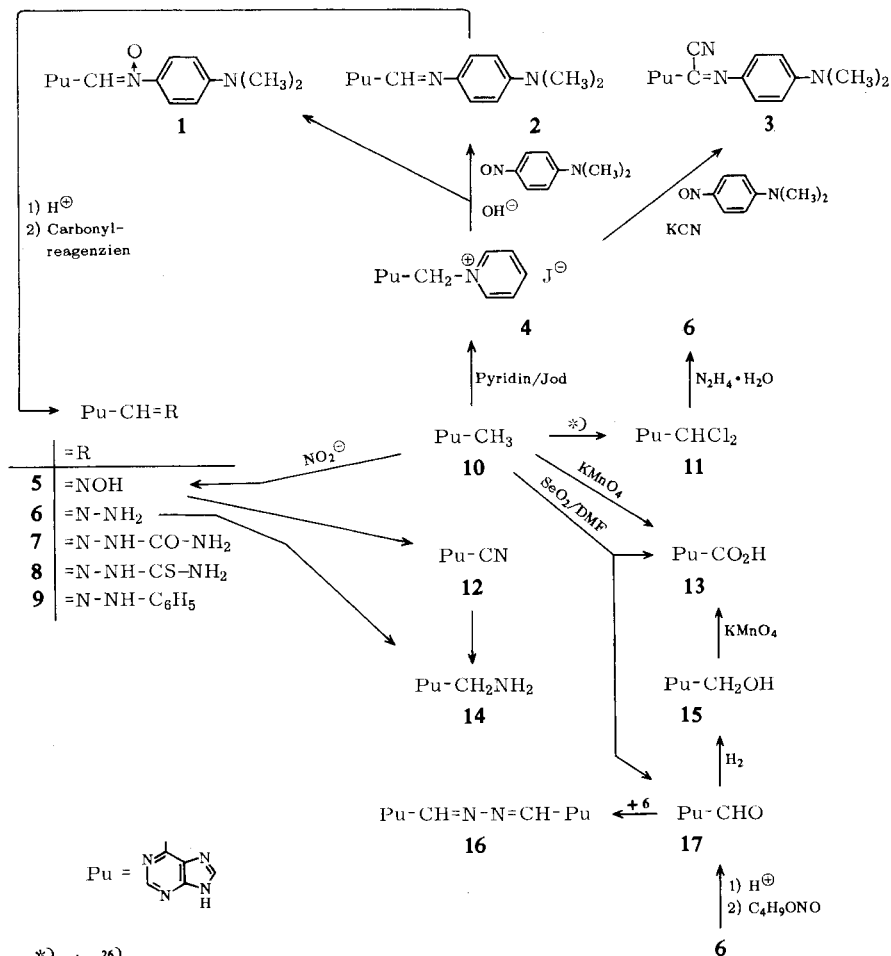
35) *A. LePage* und *M. Jones*, Cancer Res. **21**, 1590 (1961).

36) *L. I. Smith*, Chem. Reviews **23**, 222 (1938).

37) *J. Hamer* und *A. Malacuso*, Chem. Reviews **64**, 473 (1964).

38) *G. R. Delpierre* und *M. Lamchen*, Quart. Rev. (chem. Soc. London) **29**, 329 (1965).

cyclischen Verbindungen. *Bredereck* und Mitarbb.³⁹⁾ berichteten, daß die *Kröhnke*-Reaktion bei 8-substituierten Xanthinen ausschließlich zu Nitronen führt.



Unter Zusatz von KCN zu **4** und *p*-Nitroso-dimethylanilin erhielt man das Cyan-derivat **3**⁴⁰⁾. Hydrolytische Spaltung des Anils **2** und Behandlung mit den entsprechenden Carbonyl-Reagenzien ergab die Purin-aldehyd-(6)-Derivate **5**–**9**.

Die wechselnden Mengenverhältnisse von Anil zu Nitron bei der Umsetzung von **4** mit dem aromatischen Nitrosoderivat könnten möglicherweise auf Photoreaktionen zurückgeführt werden. Einige Nitrone und *N*-Oxide sind in Lösung außerordentlich lichtempfindlich^{41–43)}.

³⁹⁾ H. *Bredereck*, E. *Siegel* und B. *Föhlisch*, Chem. Ber. **95**, 403 (1962).

⁴⁰⁾ F. *Kröhnke*, Chem. Ber. **80**, 303 (1947).

⁴¹⁾ J. S. *Splitter* und M. *Calvin*, J. org. Chemistry **20**, 1086 (1955).

⁴²⁾ C. J. *Pedersen*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5015 (1957).

⁴³⁾ B. *Bonnet*, V. M. *Clark* und A. R. *Todd*, J. chem. Soc. [London] **1959**, 2102.

Im Rahmen der Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe in Purinen wurde die Nitrosierung von 6-Methyl-purin (**10**) in ähnlicher Weise wie in früher beschriebenen Arbeiten⁴⁴⁻⁴⁶) versucht. Das glatt erhaltene Oxim (**5**) ergab in siedendem Acetanhydrid 6-Cyan-purin (**12**)⁴⁷). Die katalytische Hydrierung des Hydrazons (**6**) ergab das schon früher von uns aus **12** durch Hydrierung erhaltene 6-Aminomethyl-purin (**14**)⁹).

Den Purin-aldehyd-(6) (**17**) erhält man gegenüber der früheren Darstellung²³) rein und in beinahe quantitativer Ausbeute durch die Anwendung von Butylnitrit anstelle von Äthylnitrit aus dem Hydrazon (**6**). Der Aldehyd wurde katalytisch zum 6-Hydroxymethyl-purin (**15**) hydriert und die entsprechende Carbonsäure (**13**)^{23,47}) durch Oxydation von **15** oder **10** mit KMnO_4 dargestellt.

Versuche einer direkten Oxydation von 6-Methyl-purin (**10**) zum Aldehyd **17** mittels Selenioxyd ergaben nur geringe Ausbeuten und immer Carbonsäure **13** als Nebenprodukt. Verschiedene Lösungsmittel, die in der Literatur⁴⁸) zur Oxydation Heterocyclischen-Methylgruppen zu Aldehyden verwendet worden waren, erwiesen sich als ungeeignet. In allen Fällen fand entweder keine Oxydation oder vollständige Zersetzung statt. Nur in Dimethylformamid als Lösungsmittel wird **10**, wenn auch unvollständig, oxydiert.

Versuche zur Darstellung des Aldehyds **17** durch milde Hydrolyse des 6-Dichlor-methyl-purins²⁶) (**11**) scheiterten. In gewissem Gegensatz dazu steht die gute Ausbeute an Hydrazon **6** bei der Reaktion von **11** mit Hydrazin. Ausgehend von Aldehyd **17** und Hydrazon **6** konnte das Purin-aldehyd-(6)-azin (**16**)²³) dargestellt werden.

*Colonna*¹⁶) diskutierte den Einfluß von Substituenten bei der *Ortoleva-King*-Reaktion in Abhängigkeit von der Position an verschiedenen methylierten Heterocyclen. Es wurde jetzt gefunden, daß nur die Methylgruppe in der 6-Stellung des Purins mit der Jod-Pyridin-Mischung reagiert. Diese Umsetzung wurde auch mit den folgenden Verbindungen versucht: 6-Amino-8-methyl-, 6-Hydroxy-8-methyl-, 6-Amino-2-methyl-, 8-Methyl-purin und Thymin; in allen Fällen wurde das Ausgangsprodukt unverändert wiedergewonnen. Negative Ergebnisse wurden auch bei der Anwendung des *Knoevenagel*-Reagenzes (Benzaldehyd und HCl bei 180°) sowie des *Vilsmeier-Haack*-Reagenzes (POCl_3 und Dimethylformamid) beobachtet.

Die *Ortoleva-King*- und *Kröhnke*-Reaktionen wurden auch auf die Darstellung der 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-Derivate angewandt (Tab.). Bei der Einwirkung von Pyridin und Jod auf das 2-Amino-6-methyl-purin erhielt man *N*-[2-Amino-purinyl-(6)-methyl]-pyridiniumjodid. Bei dessen Umsetzung mit *p*-Nitroso-dimethylanilin bildete sich ausschließlich das entsprechende Nitron *N,N*-Dimethyl-*N'*-[2-amino-purinyl-(6)-methylen]-*p*-phenylendiamin-*N'*-oxid.

44) P. Bitterli und H. Erlenmeyer, *Helv. chim. Acta* **34**, 835 (1951).

45) W. Pfeleiderer und H. Mosthaf, *Chem. Ber.* **90**, 728 (1957).

46) H. Bredereck und G. Simchen, *Angew. Chem.* **75**, 1102 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 738 (1963).

47) L. B. Mackay und G. H. Hitchings, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3511 (1956).

48) Vgl. z. B. N. Rabjohn, *Org. Reactions* **5**, 33, J. Wiley and Sons, New York, N.Y. 1949.

Das 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-thiosemicarbazon wurde wie üblich²³⁾ mit Thiosemicarbazid dargestellt. Das 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-hydrazon gewinnt man auch durch kurzes Kochen des Thiosemicarbazons in verdünnter wäßriger Hydrazin-Lösung. Längeres Behandeln des Thiosemicarbazons mit konzentriertem wäßrigen Hydrazin führte zum 2-Amino-6-methyl-purin zurück. Diese Umsetzung ähnelt der *Wolff-Kishner-Reduktion*⁴⁹⁻⁵²⁾, in welcher das Hydrazin als alkalischer Katalysator dient⁵³⁾

Dargestellte 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-Derivate^{a)}

Verbindung	Schmp.	Ausb. (%)	λ_{\max} (ϵ)	Formel (Mol.-Gew.)	Analyse		
					C	H	N
<i>N</i> -[2-Amino-puriny]-(6)-methyl]-pyridiniumjodid	254°	62	313 (6.72)	$C_{11}H_{11}N_6J$ (354.2)	Ber. 37.30 Gef. 37.52	3.13 3.21	23.73 ^{b)} 23.68
<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N'</i> -[2-amino-puriny]-(6)-methyl]- <i>p</i> -phenyldiamin- <i>N'</i> -oxid	350°	66	224 308 438	$C_{14}H_{15}N_7O$ (297.3)	Ber. 56.55 Gef. 55.90	5.08 5.06	32.98 33.41
2-Amino-purin-aldehyd-(6)-thiosemicarbazon	350° (Zers.)	85	314 (18.60) 366 (15.60)	$C_7H_8N_8S \cdot 1/2 H_2O$ (236.3)	Ber. 31.93 Gef. 32.15	4.21 4.62	42.56 42.44
2-Amino-purin-aldehyd-(6)-hydrazon	258–260°	61	288 347	$C_6H_7N_7$ (177.2)	Ber. 40.67 Gef. 40.46	3.98 4.36	55.34 55.01

^{a)} λ_{\max} wurde bei pH 6.8 (0.1 *m* Phosphat-Puffer) bestimmt.

^{b)} Jod Ber. 35.83 Gef. 36.00.

Folgende Institutionen haben diese Arbeit unterstützt: *The National Cancer Institute* (Grant No. CA 08748), *The Atomic Energy Commission* (Contract No. AT(30-1)-910), *The American Cancer Society* (Grant T-128) und *The First National City Bank Grant for Research* durch die *American Cancer Society*.

Für wertvolle Diskussionen danke ich den Herren Doktoren *A. Bendich*, *G. B. Brown* und *E. Bühler*; für ausgezeichnete technische Hilfe sei Frau *S. Sirlin*, Fräulein *S. A. O'Bryant* und *C. Nanos* bestens gedankt.

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden mit einem Cary-Spektralphotometer, Modell 11, aufgenommen. Die Papierchromatogramme wurden aufsteigend mit Papier Nr. 1 der Fa. Schleicher & Schüll in folgenden Systemen durchgeführt: Wasser gesättigt mit *n*-Butanol; *n*-Butanol gesättigt mit Wasser mit 1% oder ohne konz. wäßr. Ammoniaklösung; *n*-Butanol (77%), Ameisensäure (10%) und Wasser (13%) (v/v). Die Chromatogramme werteten wir im UV-Licht der Wellenlängen 255 und 280 $m\mu$ aus. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Thomas-Hoover Unimelt Schmelzpunkt-Apparat ermittelt und sind korrigiert. Die Mikroanalysen wurden von Spang, Mikroanalytisches Laboratorium, Ann Arbor, Michigan, durchgeführt.

Als Richtlinien zur Identifizierung bekannter Verbindungen wurden verwendet: Misch-Schmp., R_F -Werte in den oben genannten Lösungsmittelsystemen und UV-Spektren (pH 6.8, 0.1 *m* Phosphat; 0.1 *n* HCl, 0.1 *n* NaOH).

⁴⁹⁾ *N. Kishner*, J. russ. physic. chem. Ges. **43**, 582 (1911), C. A. **6**, 347 (1912).

⁵⁰⁾ *L. Wolff*, Liebigs Ann. Chem. **394**, 86 (1912).

⁵¹⁾ *D. Todd*, Org. Reactions **4**, 378 (1949).

⁵²⁾ *A. Furst*, *R. C. Berlo* und *S. Hooton*, Chem. Reviews **65**, 51 (1965).

⁵³⁾ Über die Reduktion eines Purinhydrazons zum entsprechenden 6-Methyl-purin wurde von uns bereits berichtet³⁰⁾.

N,N-Dimethyl-*N'*-[purinyl-(6)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**2**): Bei der Synthese des *N,N*-Dimethyl-*N'*-[purinyl-(6)-methylen]-*p*-phenylendiamin-*N'*-oxids (**1**) aus *N*-[Purinyl-(6)-methyl]-*p*-pyridiniumjodid (**4**) und *p*-Nitroso-dimethylanilin²³⁾ erhielt man bei einem Drittel der Ansätze als Nebenprodukt (üblicherweise in 10–20% und in einigen Fällen bis 80% der gesamten Rohausb.) das Anil **2**. Dieses wurde aus der Reaktionsmischung durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Äthanol abgetrennt; **2** ist in absol. Äthanol etwas mehr löslich als **1**. Weiteres Umkristallisieren aus Wasser lieferte gelbe Nadeln vom Schmp. 208–209°. Nach Behandlung von **2** mit 2*n* HCl erhielt man eine rote Lösung anstatt der grünen Suspension von *p*-Dimethylamino-phenylhydroxylamin aus der entsprechenden Umsetzung mit dem Nitron **1**²³⁾.

UV (0.1 *m* Phosphat-Puffer, pH 6.8): λ_{\max} 244 (ϵ 12.70) und 295–305 m μ (ϵ 3.34).

C₁₄H₁₄N₆ (268.3) Ber. C 63.14 H 5.30 N 31.56 Gef. C 63.25 H 5.51 N 31.80

N,N-Dimethyl-*N'*-[cyan-purinyl-(6)-methylen]-*p*-phenylendiamin (**3**): Eine Suspension von 1.60 g (11.5 mMol) *p*-Nitroso-dimethylanilin und 1.30 g (20 mMol) Kaliumcyanid in 15 ccm Äthanol wurde zu einer Lösung von 3.39 g (10 mMol) **4**²³⁾ in 20 ccm 50proz. wäbr. Äthanol gegeben. Sofort bildete sich ein dunkler Niederschlag, und nach einigen Min. erstarrte die Mischung zu einer braunen Kristallmasse. Nach Zusatz von 40 ccm Wasser und 10 Min. Rühren wurde die Suspension 3 Stdn. bei 5° stehengelassen, dann der Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Exsikkator i. Vak. getrocknet: 2.1 g rote Nadeln mit metallischem Glanz, Schmp. 305–307° (Zers.); Ausb. 76%. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol dünne rote Nadeln, Schmp. 322–323° (Zers.).

UV (Wasser, pH 5.7): λ_{\max} 293 m μ .

C₁₅H₁₃N₇ (294.3) Ber. C 61.84 H 4.49 N 33.65 Gef. C 61.46 H 4.42 N 33.52

Purin-aldehyd-(6)-oxim (**5**): Zu 0.54 g (4 mMol) 6-Methyl-purin (**10**)⁵⁴⁾ in 5 ccm Eisessig wurde bei 3° eine Lösung von 0.32 g (4.6 mMol) Natriumnitrit in 1 ccm kaltem Wasser tropfenweise unter Rühren zugegeben. Nach Stehenlassen bei 25° über Nacht wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und i. Vak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.22 g (33%) farblose Nadeln, Schmp. 242° (Zers.) (Lit.²³⁾: 251–252°). Eine Probe **5** wurde mit 10proz. wäbr. Hydrazin gekocht; nach 30 Min. zeigte die Lösung das charakteristische UV-Spektrum des Hydrazons (**6**).

Umsetzung des Anils 2 mit Carbonyl-Reagenzien: Beim Zusatz des Carbonyl-Reagenzes (*Hydroxylamin*, *Hydrazin*, *Semicarbazid*, *Thiosemicarbazid* und *Phenylhydrazin*) zur angesäuerten Lösung von **2** in Wasser wurden die entsprechenden Purin-aldehyd-(6)-Derivate **5** bis **9** in vergleichbaren Ausbeuten zu den früher berichteten²³⁾ hergestellt. Bei der hydrolytischen Spaltung von **2** wurde vermutlich *p*-Dimethylamino-anilin gebildet.

6-Cyan-purin (**12**): 0.25 g (1.6 mMol) **5** wurden in Acetanhydrid (20 ccm) unter Rühren und Rückfluß 5 Stdn. erhitzt, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol/Benzol (1:1, v/v) umkristallisiert. Ausb. 0.11 g (50%), farblose Nadeln, Schmp. 178° (Lit.⁴⁷⁾: 177–178°).

6-Aminomethyl-purin (Hydrochlorid) (**14**·HCl): 0.50 g (3.2 mMol) *Purin-aldehyd-(6)-hydrazon* (**6**) wurden in 0.5*n* HCl (12 ccm) und Äthanol (12 ccm) unter Normaldruck mit 5% Palladium/Aktivkohle (100 mg) hydriert. Die vom Katalysator befreite Lösung wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft. Mehrmaliger Zusatz von absol. Äthanol mit nachfolgendem

⁵⁴⁾ S. Gabriel und J. Colman, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 1234 (1901).

Abziehen i. Vak. ergab einen festen hellroten Rückstand. Ausb. 0.39 g (68%), Schmp. 263 bis 265° (Zers.). Zur Analyse wurde aus Methanol (etwas HCl-haltig) mehrmals umkristallisiert. Hellrote Nadeln, Schmp. 272–274° (Zers.). UV (0.1 *m* Phosphat-Puffer, pH 6.8): λ_{\max} 265 m μ .

Das Pikrat dieses Produktes war identisch mit dem aus **12** durch katalytische Hydrierung und Umsetzung mit Pikrinsäure hergestellten *6-Aminomethyl-purin-pikrat*⁹⁾.

Purin-aldehyd-(6) (**17**): Zu 1.62 g (10 mMol) *Hydrazon 6* in 2 *n* HCl (20 ccm) und Äthanol (20 ccm) wurde *Butylnitrit* (5 ccm) tropfenweise bei 5° unter Rühren zugefügt und die Mischung dann allmählich im Wasserbad auf 80° bis zum Ende der Gasentwicklung (etwa 5 Min.) erhitzt. Nach einstündigem Stehenlassen bei Raumtemp. wurde die Lösung i. Vak. eingedampft und der kristalline Rückstand mit Äthanol gewaschen. Ausb. 1.84 g (95%) chromatographisch reines *Aldehyd-hydrochlorid-hydrat* (**17**·HCl·H₂O)²³⁾, das bei 235° verkohlt, ohne zu schmelzen.

6-Hydroxymethyl-purin (**15**): 1.80 g (8.5 mMol) *Purin-aldehyd-(6)-hydrochlorid-hydrat* (**17**·HCl·H₂O) wurden in 80proz. wäbr. Äthanol nach Zugabe von 5% Platin/Kohle (100 mg) unter 3 *at* *Wasserstoff* hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit absol. Äthanol gewaschen. Ausb. 0.72 g (49%), kein Schmp. bis 350°. Es kann aus 0.1 *n* Ammoniak umkristallisiert werden; dünne Nadeln, kein Schmp. bis 350°. Eine Probe zeigte nach Behandlung (15 Min. bei 70°) mit den gewöhnlichen Carbonyl-Reagenzien (Thiosemicarbazid, Semicarbazid und Hydrazin) keinen Niederschlag oder Veränderung der UV-Spektren.

UV (0.1 *m* Phosphat-Puffer, pH 6.8): λ_{\max} 268 m μ (ϵ 12.20).

C₆H₆N₄O·1/4 H₂O (154.6) Ber. C 46.59 H 4.23 N 36.23 Gef. C 46.59 H 4.14 N 36.60

Purin-carbonsäure-(6) (**13**)

a) Zu 70 mg (0.46 mMol) **15** in 0.1 *n* KOH (5.0 ccm) wurde bei 5° 0.1 *m* KMnO₄ (7.6 ccm) getropft, daraufhin 1 Stde. bei 5° und dann 4 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Absaugen der Suspension wurden 3 Tropfen 30proz. Wasserstoffperoxid zum Filtrat gegeben, nochmals filtriert und i. Vak. bei 30° auf 3 ccm eingengt. Man säuerte mit 2 *n* HCl bis pH 2 an, saugte nach Kühlen über Nacht ab, wusch mit kaltem Wasser und Äthanol und trocknete i. Vak. Ausb. 39.0 mg (51%), Schmp. 200–202° (Gasentwicklung), kurze Nadeln (Lit.: Schmp. 199°²³⁾, 198°⁴⁷⁾.

b) Zu 0.134 g (1.0 mMol) **10**⁵⁴⁾ in 0.5 *n* KOH (2 ccm) wurden unter Kühlung und Rühren langsam (bei 5°) 0.12 g KMnO₄ in 3 ccm Wasser getropft. Die Mischung wurde anschließend 20 Min. bei 80° erhitzt, dann 3 Stdn. bei 25° gerührt. Nach Behandlung wie oben erhielt man 12 mg (8.5%) **13**, Schmp. 200–202° (Gasentwicklung). Aus der Mutterlauge wurden 20 mg **10** zurückgewonnen.

Umsetzung von 6-Methyl-purin (**10**) mit *Selendioxid*: Zu 2.68 g **10** in 8 ccm wasserfreiem Dimethylformamid wurden bei 80° 2.22 g *Selendioxid* (frisch hergestellt⁴⁸⁾) langsam unter Rühren zugegeben und die Mischung 45 Min. bei 80° gehalten. Nach Abkühlen wurde der Selen-Niederschlag abfiltriert, mit warmem Dimethylformamid (4 ccm) gewaschen und das Filtrat i. Vak. getrocknet. Nach Suspendieren des Rückstands in kaltem Wasser (20 ccm), Zugabe von 30proz. wäbr. *Natriumhydrogensulfid*-Lösung (6 ccm) sowie Aktivkohle (1 g) erhitzten wir 15 Min. zum Sieden. Nach Abfiltrieren und Kühlen wurde die Lösung mit konz. Salzsäure auf pH 2 eingestellt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag von **13**^{23,47)} bildete, Schmp. 200–202° (Gasentwicklung) (0.63 g, 19%).

Die Mutterlauge wurde mit *Hydrazinhydrat* neutralisiert, und weitere 5 ccm Hydrazinhydrat wurden hinzugefügt. Nach etwa 30 Min. Erwärmen auf 70° bildete sich ein kristalliner Niederschlag (0.27 g, 8%), Schmp. 255° (Zers.), der als das *Hydrazon 6*²³⁾ identifiziert wurde.

Purin-aldehyd-(6)-hydrazon (6) aus 6-Dichlormethyl-purin (**11**): 3 g (15 mMol) **11**²⁶⁾ wurden in Wasser (100 ccm) mit 20proz. wäbr. *Hydrazin* (12 ccm) versetzt, Tierkohle zugefügt, gefiltert und die Lösung 30 Min. auf 80° erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei 25° erhielt man 1.70 g (73 %) Nadeln, Schmp. 255°, die mit **6**²³⁾ identisch waren.

Purin-aldehyd-(6)-azin (16): 5.0 mg (0.025 mMol) *Purin-aldehyd-(6)-hydrochlorid (17·HCl)* und 4.0 mg (0.025 mMol) *Hydrazon 6* wurden mit 70proz. wäbr. Äthanol (1 ccm) gekocht. Nach 15 Min. wurde der hellgelbe kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 5.4 mg (74 %), kein Schmp. bis 350°. Dieses Material wurde als das schon von uns beschriebene **16**²³⁾ identifiziert.

2-Amino-purin-aldehyd-(6)-Derivate (vgl. Tab.): Der Aldehyd wird ähnlich umgesetzt, wie früher für *Purin-aldehyd-(6)* beschrieben²³⁾. Bei sechs verschiedenen Ansätzen der Umsetzung von *N*-[2-Amino-purinyll-(6)-methyl]-pyridiniumjodid mit *p*-Nitroso-dimethylanilin erhielt man ausschließlich das entsprechende *Nitron*; Versuche, das Anil zu isolieren, verliefen erfolglos.

Umsetzungen von 2-Amino-purin-aldehyd-(6)-thiosemicarbazon mit Hydrazin

a) *2-Amino-purin-aldehyd-(6)-hydrazon*: 2.34 g (10 mMol) des *Thiosemicarbazons* wurden in 60 ccm 20proz. wäbr. *Hydrazin* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand mit kaltem Äthanol gewaschen. Ausb. 1.07 g (61 %) farblose Nadeln, Schmp. 258–260° (s. Tab.).

b) *2-Amino-6-methyl-purin*: 2.0 g (8.5 mMol) *2-Amino-purin-aldehyd-(6)-thiosemicarbazon* wurden mit 95proz. *Hydrazin* (8 ccm) versetzt, 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Nach mehrmaligem Zusatz von absol. Äthanol wurde der Rückstand i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.55 g (48 %) gelbe Nadeln, Schmp. 316–317°. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus absol. Äthanol farblose Nadeln, Schmp. 316–317° (Lit.⁵⁵⁾: 305–315°).

$C_6H_7N_5$ (149.2) Ber. C 48.31 H 4.73 N 46.95 Gef. C 48.37 H 4.65 N 47.09

⁵⁵⁾ R. K. Robins, K. J. Dille, C. H. Willits und B. E. Christensen, J. Amer. chem. Soc. **75**, 263 (1953). Die Verbindung wurde uns freundlicherweise von Fräulein I. Wempen überlassen.