

Purine, X<sup>1)</sup>

## Überführung von Xanthin- und Guanin-Derivaten in Quartärsalze und eine neue Purin → Pteridin-Umlagerung

Klaus Eistetter\*) und Wolfgang Pfeleiderer\*

Fachbereich Chemie der Universität Konstanz,  
D-7750 Konstanz, Postfach 733

Eingegangen am 2. Januar 1973

Die Synthese verschiedener 7,9-disubstituierter Purinium-Salze **7-24** durch Quartärsalz-Bildung aus Xanthin- und Guanin-Derivaten mittels einer Reihe von Halogenverbindungen in DMF wird beschrieben. Durch alkalische Ringöffnung des 7-Cyanmethyl- (**22**) und 7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methylguaninium-Ions (**7**) und nachfolgende Recyclisierung entsteht unter Ringerweiterung das 8-Methylisoxanthopterin (**29**). Die Strukturen der synthetisierten Verbindungen werden durch pK-Werte, UV- und NMR-Spektren gesichert.

Purines, X<sup>1)</sup>

### Quaternization Reactions of Xanthine and Guanine Derivatives and a New Purine → Pteridine Transformation

The synthesis of various 7,9-disubstituted purinium salts **7-24** by quaternization reactions of xanthine and guanine derivatives with a variety of halogen compounds in DMF is described. Alkaline hydrolysis of 7-cyanomethyl- (**22**) and 7-(ethoxycarbonylmethyl)-9-methylguaninium ion (**7**) leads with ring scission to pyrimidine derivatives (**26, 25**) which could be recycled with ring expansion to 8-methylisoxanthopterin (**29**). The structures of the newly synthesized compounds have been established by pK determinations as well as u. v. and n.m.r. spectra.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Synthese von Pteridin-*N*-8-ribosiden<sup>2,3</sup> erschien uns neben der Direktglycosidierung auch die Umwandlung eines Purinnucleosids unter Ringerweiterung<sup>4)</sup> des Imidazol- in einen Pyrazinring als interessante präparative chemische Variante. Da die Schwierigkeiten dieses Syntheseweges ohne Frage in der begrenzten Stabilität der glycosidischen Bindung, vor allem auf der 4-Ribosylaminopyrimidin-Stufe<sup>5)</sup>, zu suchen sind, führten wir zur Auffindung der günstigsten und mildesten Umwandlungsbedingungen zunächst eingehende Modellreaktionen ausgehend vom 9-Methylguanin (**1**) durch.

\*) Teil der Dissertation K. Eistetter, Univ. Konstanz 1971.

1) IX. Mitteil.: F. E. Kempter, H. Rokos und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **103**, 885 (1970).

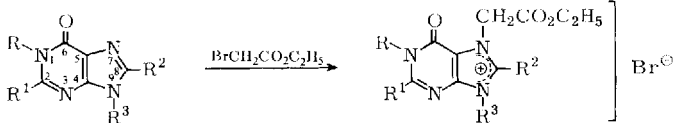
2) W. Pfeleiderer, D. Autenrieth und M. Schraner, Angew. Chem. **83**, 971 (1971); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **10**, 928 (1971).

3) W. Pfeleiderer, D. Autenrieth und M. Schraner, Chem. Ber. **106**, 317 (1973).

4) W. Pfeleiderer, K. Eistetter und M. Shanshal, The Purines - Theory and Experiment, S. 469, Jerusalem Symposium 1972. The Israel Academy of Sciences and Humanities.

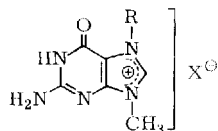
5) J. A. Haines, C. Reese und Lord Todd, J. Chem. Soc. **1962**, 5281.

Für eine Labilisierung des in Purinen normalerweise gegen Hydrolyse sehr stabilen heteroaromatischen Imidazolringes ist dessen Umwandlung in das Quartärsalz<sup>5-7)</sup> durch Disubstitution in 7- und 9-Stellung Voraussetzung. Da wir ferner an der Einführung eines für die nachfolgende Cyclisierung geeigneten C<sub>2</sub>-Substituenten in Position 7 interessiert waren, bestanden die ersten Reaktionen in der Umsetzung 9-substituierter Guanine (**1-3**) und Xanthine (**4, 5**) mit Bromessigsäure-äthylester zu **7-11**.



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>1</b>	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>2</b>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>3</b>	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>4</b>	H	OH	H	CH <sub>3</sub>
<b>5</b>	H	OH	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>6</b>	H	NH <sub>2</sub>	H	H

	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
<b>7</b>	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>8</b>	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
<b>9</b>	H	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>10</b>	H	OH	H	CH <sub>3</sub>
<b>11</b>	H	OH	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>12</b>	H	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>



X	R
<b>13</b>	Br CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>
<b>14</b>	Cl CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>15</b>	Br CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>16</b>	Br CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>
<b>17</b>	Br CH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
<b>18</b>	Br CH <sub>2</sub> -C≡CH
<b>19</b>	Br CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>20</b>	Br CH <sub>2</sub> -[CH <sub>2</sub> ] <sub>10</sub> -CH <sub>3</sub>
<b>21</b>	Br CH <sub>2</sub> CN
<b>22</b>	Cl CH <sub>2</sub> CN
<b>23</b>	Br CH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
<b>24</b>	Br

Sämtliche Umsetzungen wurden in Dimethylformamid (DMF) bei Temperaturen um 100°C ausgeführt und verliefen in Analogie zu den zahlreichen Alkylierungs-

<sup>6)</sup> H. Bredereck, G. Kupsch und H. Wieland, Chem. Ber. **92**, 566 (1959).

<sup>7)</sup> L. B. Townsend und R. K. Robins, J. Am. Chem. Soc. **85**, 242 (1963).

reaktionen<sup>5-18)</sup> verschiedenartiger 2,6-disubstituierter Purine mit einfachen Alkylhalogeniden und -tosylaten problemlos. Auch Guanin (**6**) selbst konnte zur Reaktion gebracht werden und lieferte das 7,9-Bis(äthoxycarbonylmethyl)guaninium-bromid (**12**). Eine ganze Reihe weiterer Umsetzungen, in denen **1** zum überwiegenden Teil der Einwirkung von aktivierten Halogenverbindungen wie  $\alpha$ -Halogenketonen, Propargylbromid und Monohalogenacetonitrilen ausgesetzt wurde, verlief ebenfalls erfolgreich und lieferte die Guaninium-Salze **13**–**23**. Erwähnenswert ist ferner, daß auch Zuckeralosen in dieser Reaktion Verwendung finden können, denn **1** reagierte mit  $\alpha$ -Acetobromglucose zu 9-Methyl-7-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)guaninium-bromid (**24**). Die Strukturen sämtlicher Verbindungen im Sinne 7,9-disubstituierter Purinium-Salze ließen sich durch UV-Spektrenvergleich mit den strukturell geklärten Modellschubstanzen 7,9-Dimethylxanthin<sup>12)</sup> und Herbigpolin<sup>13)</sup> leicht sichern (Abb. 1 und 2). Die Doppelbande der Spektren ist für diesen Verbindungstyp charakteristisch.

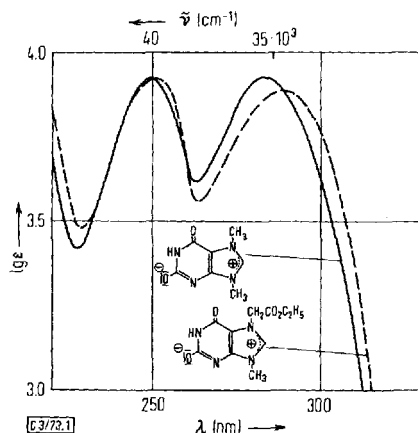


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der Betaine von 7,9-Dimethylxanthin ——— und 7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methylxanthin (**10**) - - - bei pH 7.0

Auch die auf spektrophotometrischem Wege<sup>19)</sup> bestimmten  $pK_a$ -Werte (Tab. 1) zeigen nur geringfügige Abweichungen von den Bezugswerten der Modellschubstanzen in Richtung auf eine schwache Aciditätszunahme, wie dies aufgrund der chemischen

- 8) P. D. Lawley, *Biochim. Biophys. Acta* **26**, 450 (1957).
- 9) H. Bredereck, G. Kupsch und H. Wieland, *Chem. Ber.* **92**, 583 (1959).
- 10) H. Bredereck, O. Christmann und W. Koser, *Chem. Ber.* **93**, 1206 (1960).
- 11) P. Brookes und P. D. Lawley, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3923.
- 12) W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **647**, 161 (1961).
- 13) W. Pfeleiderer, *Liebigs Ann. Chem.* **647**, 167 (1961).
- 14) H. Bredereck, O. Christmann, W. Koser, P. Schellenberg und R. Nast, *Chem. Ber.* **95**, 1812 (1962).
- 15) J. W. Jones und R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 193 (1963).
- 16) P. D. Lawley und P. Brookes, *Biochem. J.* **89**, 127 (1963).
- 17) A. D. Broom, L. B. Townsend, J. W. Jones und R. K. Robins, *Biochemistry* **3**, 494 (1964).
- 18) H. Bredereck, P. Schellenberg, R. Nast, H. Heise und O. Christmann, *Chem. Ber.* **99**, 944 (1966).
- 19) A. Albert und E. P. Sergeant, *Ionization Constants of Acids and Bases*, S. 69, Methuen & Co. Ltd., London 1962.

Tab. 1. Physikalische Daten von Purin-, Pyrimidin- und Pteridin-Derivaten

Verbindung	$pK_a$ -Wert in Wasser (bei 20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren $\lambda_{max}$ (nm)	lg $\epsilon$	pI-Wert	Molekülart
7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methylguaninium-bromid (7)	6.67 ± 0.1	254 282 251 285	4.07 3.86 3.73 3.89	2 11	+ ±
7-(Äthoxycarbonylmethyl)-1,9-dimethylguaninium-bromid (8)		256 285	4.01 3.89	4	+
7-(Äthoxycarbonylmethyl)-8,9-dimethylguaninium-bromid (9)	7.2 ± 0.1	253 281 254 281	4.10 3.92 3.83 3.97	5 10	+ ±
7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methylxanthinium-bromid (10)	2.73 ± 0.01	238 263 251 289	3.73 3.95 3.92 3.89	0 6	+ ±
7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-benzylxanthinium-bromid (11)	2.39 ± 0.03	[240] 263 253 291	[3.76] 4.00 3.92 3.92	0 5	+ ±
7,9-Bis(äthoxycarbonylmethyl)guaninium-bromid (12)	6.77 ± 0.05	256 284 219 249 286	4.08 3.89 4.27 3.69 3.91	4 10	+ ±
7-Acctonyl-9-methylguaninium-bromid (13)	6.81 ± 0.05	253 280 220 250 286	4.05 3.87 4.29 3.74 3.88	4 11	+ ±
9-Methyl-7-phenacylguaninium-chlorid (14)	6.58 ± 0.03	251 281 221 248 282	4.41 3.99 4.30 4.33 3.95	4 10	+ ±
7-( <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl)-9-methylguaninium-bromid (15)	6.91 ± 0.1	253 283 220 248 284	4.09 3.89 4.31 3.76 3.91	4 10	+ ±
7-(Carbamoylmethyl)-9-methylguaninium-bromid (16)	6.92 ± 0.1	253 281 248 284	4.07 3.86 3.74 3.89	4 10	+ ±
7-(Diäthylcarbamoylmethyl)-9-methylguaninium-bromid (17)	7.15 ± 0.1	254 283 [249] 285	4.07 3.86 [3.73] 3.90	4 10	+ ±

Tab. 1 (Fortsetzung)

Verbindung	$pK_a$ -Wert in Wasser (bei 20°) Streuung	$\lambda_{\max}$ (nm)	UV-Absorptionsspektren lg $\epsilon$	pH- Wert	Molekül- art
9-Methyl-7-prop-2-inylguaninium-bromid	6.89 $\pm$ 0.04	253 281 220 248 284	4.05 3.83 4.28 3.73 3.84	4 10	+ ±
7-[2-(Äthoxycarbonyl)äthyl]-9-methylguaninium-bromid	7.02 $\pm$ 0.05	254 281 219 250 283	4.06 3.85 4.30 3.76 3.88	4 10	+ ±
7-Dodecyl-9-methylguaninium-bromid	7.00 $\pm$ 0.1	253 280 219 249 281	4.07 3.86 4.29 3.74 3.88	4 10	+ ±
7-Cyanmethyl-9-methylguaninium-bromid	ca. 6.5	253 284	4.04 3.82	1	+
7-Cyanmethyl-9-methylguaninium-chlorid		206 255 285	4.30 4.06 3.83	1	+
7-[1-(Äthoxycarbonyl)äthyl]-9-methylguaninium-bromid	7.48 $\pm$ 0.02	255 281 220 251 284	4.08 3.89 4.43 3.77 3.91	5 10	+ ±
9-Methyl-7-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)guaninium-bromid	6.70 $\pm$ 0.03	253 286 223 290	4.06 3.82 4.26 3.80	4 9	+ ±
2-Amino-5-(N-carboxymethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin	1.69 $\pm$ 0.07 3.74 $\pm$ 0.2 10.97 $\pm$ 0.1	268 219 268 264	4.31 4.50 4.18 4.09	-1 5 10	+ - -
2-Amino-5-(N-cyanmethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin	1.39 $\pm$ 0.1 10.30 $\pm$ 0.1	266 219 266 212 262	4.31 4.51 4.18 4.51 4.06	-1 5 12	+ 0 -
5-Formyl-8-methyl-5,6-dihydroisoxanthopterin	8.31 $\pm$ 0.02	232 315 223 304	4.48 3.92 4.35 3.77	6 11	0 -

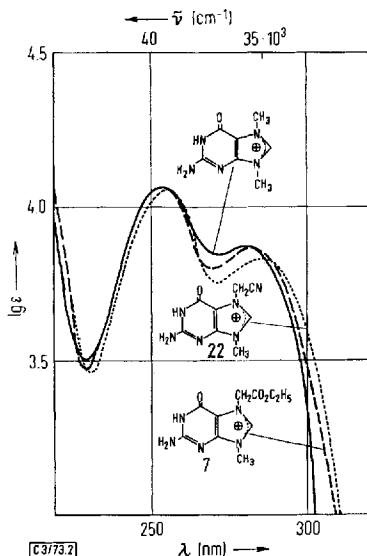


Abb. 2. UV-Absorptionsspektren der Kationen des Herbigolins ———, 7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methyl- (7) - - - und 7-Cyanmethyl-9-methylguanins (22) ..... bei pH 4.0

Natur der *N*-7-Substituenten und deren induktiver Beeinflussung des Systems erwartet wurde. Sämtliche Verbindungen mit Ausnahme von **8** und **21** bzw. **22** verhielten sich bei der Bestimmung des *pK* normal und ließen auch bei der Aufnahme der UV-Spektren der zwitterionischen „Neutralmoleküle“ im alkalischen Bereich bei pH 10–11 keinerlei Veränderungen erkennen. Während von **8** durch das Fehlen eines aciden H-Atoms kein analoges Verhalten erwartet werden konnte, überraschte beim 7-Cyanmethyl-9-methylguaninium-System dessen große Instabilität schon in schwach alkalischem Medium. Es ist uns daher nicht gelungen, aus dem stabilen Kation die reine zwitterionische Form in Freiheit zu setzen, da sie allem Anschein nach sehr leicht nucleophil angegriffen wird. Der *pK*-Wert ließ sich demzufolge ebenfalls nicht exakt bestimmen, doch dürfte er bei ca. 6.5 liegen.

Für die Umwandlungsreaktion in 8-Methylisoxanthopterin (**29**) war **22** insofern gut geeignet, als schon bei pH 8.6 und Raumtemp. Ringöffnung zu 2-Amino-5-(*N*-cyanmethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (**26**) mit einer Halbwertszeit von 2 $\frac{1}{2}$  h erfolgt (Abb. 3).

Der Versuch, **22** mit stärkerer Lauge (0.1 N) zu spalten, um anschließend sofort die basenkatalysierte Cyclisierung zum 5-Formyl-7-imino-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterin (**28**) bzw. dessen Verseifung und Oxidation zum 8-Methylisoxanthopterin (**29**) zu erreichen, war wenig erfolgreich und lieferte infolge verschiedener, chromatographisch nachweisbarer Nebenreaktionen nur 4% **29**. Wird **26** jedoch isoliert und kurz in Methylat-Lösung gekocht, so bildet sich **29** in 47 Proz. Ausbeute.

Nach diesen Befunden überraschte die Feststellung, daß **7** sehr viel schwerer reagiert. Erst bei pH 14 erfolgt hier unter gleichzeitiger Verseifung der Esterfunktion Bildung von **25**. Der erschwerte OH<sup>-</sup>-Angriff, der nicht durch einen induktiven Einfluß allein

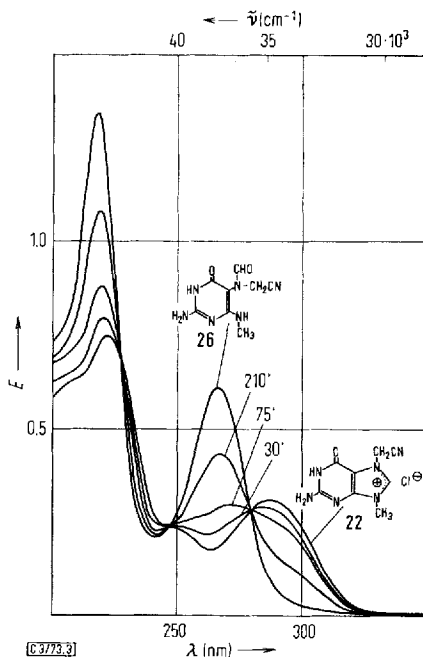
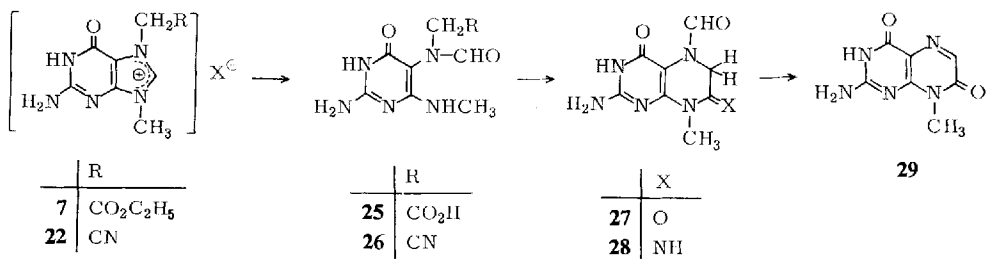
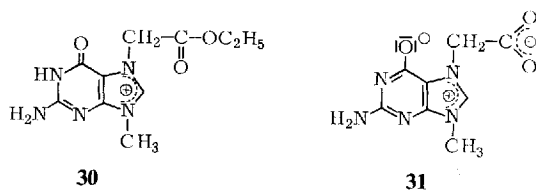


Abb. 3. Kinetik der Ringöffnung von **22** zu **26** bei pH 8.6 und Raumtemp.



erklärt werden kann, ist möglicherweise eine Folge einer „through space“-Wechselwirkung des Äthoxycarbonylrestes (**30**). Vermutlich erfolgt daher zunächst Verseifung der Estergruppe zum Anion **31**, das infolge seiner herabgesetzten Elektrophilie nur schwer in **25** umgewandelt wird.



Eine Beeinflussung des heterocyclischen Ringsystems durch den N-7-Substituenten läßt sich auch aus der unterschiedlichen H/D-Austauschgeschwindigkeit des C-8-Protons in **7** und **22** ersehen. Während **22** schon bei Raumtemp. in  $D_2O$  mit einer Halbwertszeit von 20 min reagiert, erfolgt bei **7** unter diesen Bedingungen innerhalb von 24 h keine Reaktion. Erst bei  $60^\circ C$  läuft der Austausch wiederum mit einer Halbwertszeit von 20 min ab.

Die NMR-spektroskopische Untersuchung von **25** (Abb. 4) zeigt überraschenderweise für die  $CH_2$ -Gruppe ein AB-Spektrum mit einer Kopplungskonstante  $J_{AB} = 18$  Hz, was sich dadurch deuten läßt, daß die Rotation des sperrigen  $N(CHO)CH_2CO_2H$ -Restes um die  $C(5)-N$ -Bindung durch die benachbarten Oxo- und Methylamino-gruppen gehindert ist. Die daraus resultierende hohe Rotationsbarriere mit einer freien Aktivierungsenergie von  $\Delta F^\ddagger = 19.1$  kcal/mol berechnet sich aus der Koaleszenztemperatur des AB-Spektrums bei  $112^\circ C$ .

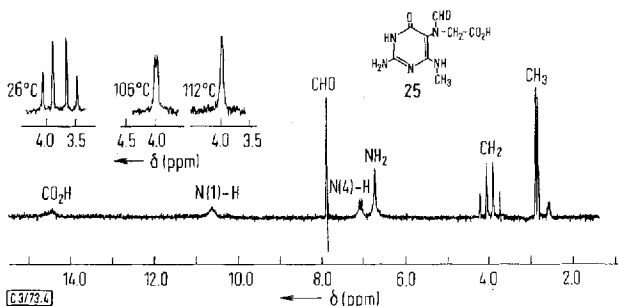


Abb. 4. 100 MHz-Spektrum des 2-Amino-5-(*N*-carboxymethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidins (**25**) in  $DMSO-D_6$ , bei erhöhter Temperatur in  $DMSO-D_6/Benzol-D_6$  (3 : 1)

Außerdem folgt aus dem Fehlen einer scharfen OH-Streckschwingungsbande bei ca.  $3350\text{ cm}^{-1}$  und der niedrigen Carbonylfrequenz von  $1670\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum, daß die Carboxylgruppe innermolekular über eine Wasserstoffbrücke mit der 4-Methylaminogruppe assoziiert ist.

Läßt man auf **25** starke Säure einwirken, so beobachtet man eine langsame Umwandlung in 8-Methylisoxanthopterin (**29**). In konz. Salzsäure dauert die Reaktion ca. 1 d, in  $n\text{ HCl}$  ca. 3 d. Die besten Ausbeuten erzielt man jedoch in Gegenwart eines stark sauren Ionenaustauschers, wobei 63% **29** resultieren.

Als Reaktionsverlauf nehmen wir an, daß zunächst Ringschluß zum 5-Formyl-8-methyl-5,6-dihydroisoxanthopterin (**27**) erfolgt, das unter den stark sauren Bedingungen entacyliert und dann sofort zum heteroaromatischen System (**29**) oxidiert wird. Gestützt wird diese Folge durch die Tatsachen, daß sich einmal das aus **29** durch katalytische Hydrierung mit Pt in Ameisensäure und anschließende Formylierung mit Ameisensäure-essigsäure-anhydrid darstellbare **27** unter den gleichen, stark aciden Reaktionsbedingungen wieder in **29** zurückverwandeln läßt, und zum andern trockenes Erhitzen von **25** über den Schmelzpunkt unter erneutem Festwerden **27** liefert. Das NMR-Spektrum von **27** in Trifluoressigsäure (Abb. 5) zeigt wiederum insofern eine Besonderheit, als das Formylproton in zwei Signale mit  $\delta$  8.40 und 8.95 ppm



unterschiedlicher Intensität (1:2) aufspaltet. Es liegen hier die aufgrund der Säureamid-Mesomerie möglichen beiden *s-cis-trans*-Isomeren **27 A** und **27 B** nebeneinander vor, wobei die unterschiedliche Population **27 A** > **27 B** den zu erwartenden sterischen Verhältnissen im Molekül entspricht.

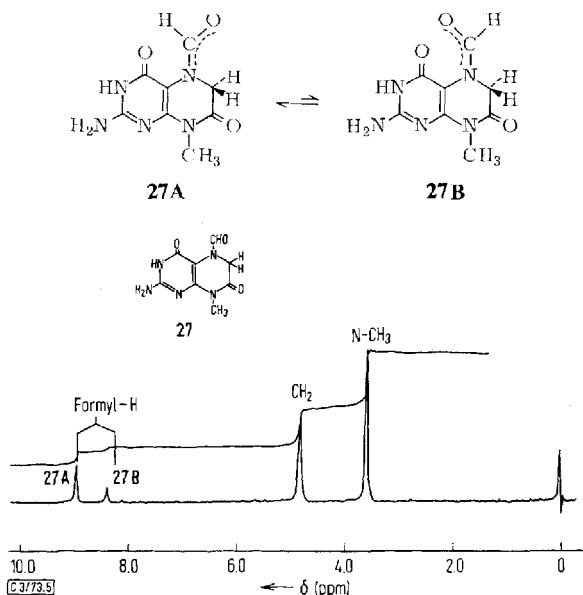


Abb. 5. 60 MHz-NMR-Spektrum des 5-Formyl-8-methyl-5,6-dihydroisoxanthopterin (**27**) in Trifluoressigsäure

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* recht herzlich. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin, *Frau M. Bischler*, für die Bestimmung der physikalischen Daten.

## Experimenteller Teil

Die UV-Spektren wurden mit dem Cary-Recording-Spektrophotometer, Modell 15, die NMR-Spektren mit dem A-60 A und A-100 der Varian Associates und die IR-Spektren mit dem Infrarot-Gitterspektrophotometer 621 der Firma Perkin-Elmer u. Co. aufgenommen. Reinheitsprüfungen wurden papierchromatographisch durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung 7,9-disubstituierter Purine

Das Substrat wird mit dem Reagenz in absol. DMF bei erhöhter Temperatur unter Feuchtigkeitsschluß gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Methanol/absol. Äther umgefällt. Oft begünstigt eine geringe Zugabe von Aceton die Kristallisation. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei 0°C wird das Produkt abfiltriert und mit Methanol/Äther (2:8) gewaschen. Zur evtl. weiteren Reinigung wird erneut aus Methanol/Äther umgefällt. Trocknung erfolgt i. Vak. über Phosphorpentoxid (Tab. 2).

*2-Amino-5-(N-cyanmethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (26)*: Zu 1.5 g 7-Cyanmethyl-9-methylguaninium-chlorid (**22**) in 50 ml Wasser gibt man eine Spatelspitze Aktivkohle und filtriert. Zum Filtrat tropft man langsam unter Rühren verd. Natron-

Tab. 2. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur

Verbindung	Substrat	Menge g	Reagens	Menge g	Lösungs- mittel DMF ml	Temp. °C
7-(Äthoxycarbonylmethyl)- 9-methylguaninium-bromid (7)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	12	80	100
7-(Äthoxycarbonylmethyl)- 1,9-dimethylguaninium-bromid (8)	2	0.1	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	8	100
7-(Äthoxycarbonylmethyl)- 8,9-dimethylguaninium-bromid (9)	3	2.0	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	20	100	115
7-(Äthoxycarbonylmethyl)- 9-methylxanthinium-bromid (10)	4	0.5	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	50	110–120
7-(Äthoxycarbonylmethyl)- 9-benzylxanthinium-bromid (11)	5	1.0	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	60	100
7,9-Bis(äthoxycarbonylmethyl)- guaninium-bromid (12)	6	1.50	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15	50	120
7-Acetyl-9-methyl- guaninium-bromid (13)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	13	50	100
9-Methyl-7-phenacyl- guaninium-chlorid (14)	1	0.05	ClCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.36	5	100
7-( <i>tert</i> -Butoxycarbonylmethyl)- 9-methylguaninium-bromid (15)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	8	50	100
7-(Carbamoylmethyl)- 9-methylguaninium-bromid (16)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	6	125	100
7-(Diäthylcarbamoylmethyl)- 9-methylguaninium-bromid (17)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> CON(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	8	50	100
9-Methyl-7-prop-2-ynyl- guaninium-bromid (18)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> -C≡CH	10	50	100
7-[2-(Äthoxycarbonyl)äthyl]- 9-methylguaninium-bromid (19)	1	1.0	BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	50	120
7-Dodecyl- 9-methylguaninium-bromid (20)	1	0.05	Br-[CH <sub>2</sub> ] <sub>11</sub> -CH <sub>3</sub>	0.5	5	100
7-Cyanmethyl- 9-methylguaninium-bromid (21)	1	0.4	BrCH <sub>2</sub> CN	3	20	100
7-Cyanmethyl- 9-methylguaninium-chlorid (22)	1	1.0	ClCH <sub>2</sub> CN	10	80	120
7-[1-(Äthoxycarbonyl)äthyl]- 9-methylguaninium-bromid (23)	1	1.0	BrCH(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	10	50	120
9-Methyl-7-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β- <i>D</i> -glucopyranosyl)guaninium- bromid (24)	1	2.0	α-Acetobromglucose	6.8	200	90

a) Wird zweimal gefällt.

b) Wird dreimal umgefällt.

c) Unter Aufschäumen.

d) Zers., ohne zu schmelzen.

lauge bis pH 8.6 (Kontrolle mit Glaselektrode) zu und gleicht ein Absinken des pH-Wertes durch weitere Laugenzugabe jeweils wieder aus. Der anfänglich abgeschiedene Niederschlag hat sich nach 3 d gelöst, und die Reaktion ist beendet. Durch Spülen der Elektrode und des Reaktionsgefäßes verdünnt man auf 250 ml, gibt sauren Ionenaustauscher (Dowex 50 W X 4, 200–400 mesh) bis pH 3.6 zu und filtriert. Man engt zunächst auf 40 ml ein, sammelt den Niederschlag (0.665 g) und gewinnt durch weiteres Einengen auf ein kleines Vol. eine zweite Fraktion (0.34 g). Nach Umkristallisieren aus 35 ml Wasser erhält man 0.536 g (39%) farblose Kristalle vom Zers.-P. 210°C (Sintern).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (222.2) Ber. C 43.24 H 4.54 N 37.83 Gef. C 43.16 H 4.46 N 36.55

## Darstellung 7,9-disubstituierter Purine

Zeit min	Umkristallisieren mit MeOH/ mit Äther	Ausb. g	%	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse			
						C	H	N	Br
40	25 80 <sup>a)</sup>	1.25	62	170–172 <sup>c)</sup>	[C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (332.2)	Ber. 36.16 Gef. 35.39	4.25 4.15	21.08 20.95	24.06 24.23
30	2 12	0.111	57	207–209 <sup>e)</sup>	[C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (346.2)	Ber. 38.17 Gef. 38.09	4.66 4.68	20.23 20.02	23.09 23.04
85	30 55 <sup>b)</sup>	1.34	35	225–228 <sup>c)</sup>	[C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (346.2)	Ber. 38.17 Gef. 38.09	4.66 4.63	20.23 20.07	
75	20 60 <sup>a)</sup>	0.44	46	194–195 <sup>c)</sup>	[C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (333.2)	Ber. 36.05 Gef. 35.93	3.94 3.95	16.81 16.79	23.99 23.95
90	15 80 <sup>a)</sup>	0.82	49	162–164	[C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (409.3)	Ber. 46.96 Gef. 46.98	4.19 4.37	13.69 13.64	
140	25 80 <sup>a)</sup>	0.81	20	209–210	[C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (404.2)	Ber. 38.63 Gef. 38.57	4.49 4.55	17.33 17.28	
40	30 50 <sup>a)</sup>	1.12	61	237–238 <sup>c)</sup>	[C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (302.1)	Ber. 35.78 Gef. 35.56	4.01 3.88	23.18 22.58	
150	8 25	0.068	70	253 <sup>c)</sup>	[C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> (319.8)	Ber. 52.58 Gef. 52.35	4.41 4.48	21.90 21.66	
60	20 60 <sup>a)</sup>	1.55	75	174–175 <sup>c)</sup>	[C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (360.2)	Ber. 40.02 Gef. 40.03	5.04 4.95	19.44 19.56	
135	Methanol auskochen	0.77	42	289–290	[C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (303.1)	Ber. 31.70 Gef. 31.66	3.66 3.62	27.73 28.01	
75	45 --	0.84	39	270 <sup>c)</sup>	[C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (359.2)	Ber. 40.13 Gef. 39.89	5.33 5.26	23.39 23.16	
40	-- --	1.94	90	225 <sup>d)</sup>	[C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> ·DMF (357.2)	Ber. 40.35 Gef. 40.22	4.80 4.72	23.52 22.76	
	80	1.4	63	230 <sup>d)</sup>	[C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> O] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (284.1)	Ber. 38.05 Gef. 38.13	3.54 3.47	24.65 24.79	
240	45 50 <sup>a)</sup>	0.73	35	215 <sup>c)</sup>	[C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (346.2)	Ber. 38.17 Gef. 38.34	4.66 4.64	20.23 20.18	
600	4 5	0.055	44	286–287 <sup>c)</sup>	[C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (414.4)	Ber. 52.17 Gef. 52.27	7.78 7.83	16.90 16.68	
90	50 60	0.142	20	260–262 <sup>c)</sup>	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>6</sub> O] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (285.1)	Ber. 33.71 Gef. 33.93	3.18 3.22	29.48 29.29	
240	260 100	0.8	54	255 <sup>c)</sup>	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>6</sub> O] <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup> (240.7)	Ber. 39.92 Gef. 40.09	3.77 3.85	34.91 34.93	
220	30 60 <sup>a)</sup>	1.26	60	210–212 <sup>c)</sup>	[C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (346.2)	Ber. 38.17 Gef. 38.10	4.66 4.82	20.23 20.01	
40	180 60 <sup>a)</sup>	1.42	20	235 <sup>d)</sup>	[C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>10</sub> ] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> (576.4)	Ber. 41.68 Gef. 41.44	4.55 4.49	12.15 11.87	

2-Amino-5-(*N*-carboxymethylformamido)-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin (25): 1.5 g 7-(Äthoxycarbonylmethyl)-9-methylguaninium-bromid (7) werden in 30 ml *N* NaOH 10 min gekocht bzw. 4 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Ansäuern auf pH 2 mit Dowex-Ionenaustauscher (50 W X 4, 200–400 mesh) wird sofort filtriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Umkristallisieren aus 25 ml Wasser mit A-Kohle ergibt 0.320 g (28%) farblose Kristalle vom Schmp. 233–235°C (unter Aufschäumen), danach Erstarren und erneutes Schmelzen bei 300–301°C (Zers.).

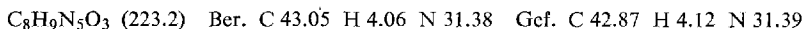
C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (241.2) Ber. C 39.83 H 4.60 N 29.04 Gef. C 39.91 H 4.61 N 29.04

## 5-Formyl-8-methyl-5,6-dihydroisoxanthopterin (27)

a) 0.5 g 8-Methylisoxanthopterin (29)<sup>20)</sup> werden in 30 ml Ameisensäure mit Platin/H<sub>2</sub> hydriert. Nach der Aufnahme von 60 ml Wasserstoff wird filtriert und das Filtrat nach Zu-

20) W. Pfeleiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).

gabe von 10 ml Acetanhydrid 40 min auf 100°C erwärmt. Nach dem Einengen zur Trockne erhält man durch Umkristallisieren aus 300 ml Methanol/10 ml Wasser 0.213 g (37%) hellbraunes Kristallpulver vom Schmp. 312–313°C (Zers.).



b) 0.05 g **25** werden vorsichtig über den Schmp. erhitzt und 3 min bei 250°C gehalten. Nach vorübergehendem Schmelzen tritt erneute Verfestigung ein. Die erhaltene Schmelze wird aus 45 ml Methanol/1.5 ml Wasser umkristallisiert und ergibt 0.032 g (80%) hellgelbliches Kristallpulver vom Schmp. 312°C (Zers.). Die Identität mit dem unter a) beschriebenen Produkt wurde chromatographisch und UV-spektroskopisch sichergestellt.

#### 8-Methylisoxanthopterin (**29**)<sup>20)</sup>

a) 0.27 g **7** werden mit 8 ml n NaOH 10 Min. gekocht. Man gibt verd. Salzsäure bis pH 10 und dann stark sauren Ionenaustauscher (Merck, Typ I) zu. Es scheiden sich allmählich glitzernde Blättchen ab. Nach mehrtägigem Stehenlassen versetzt man, ohne den Ionenaustauscher abzufiltrieren, mit verd. Natronlauge, bis die überstehende Lösung alkalisch reagiert und **29** in Lösung gegangen ist. Man filtriert jetzt vom Ionenaustauscher und säuert das Filtrat mit konz. Salzsäure bis pH 1 an, wobei sich 0.099 g (63%) farblose Plättchen vom Schmp. > 350°C abscheiden. Das Produkt stimmt chromatographisch und UV-spektroskopisch mit authent. **29** überein.

b) Man kocht 0.3 g **26** in einer Lösung aus 0.250 g Natrium und 100 ml absol. Methanol. Nach 75 min wird zur Trockne eingeeengt, in 50 ml Wasser gelöst und 12 h stehengelassen. Man filtriert und tropft langsam in 20 ml 3proz. heiße Essigsäure ein. Der bräunliche Niederschlag (0.095 g) wird in 300 ml Wasser aufgekocht, durch Zugabe weniger Tropfen n NaOH gelöst, mit wenig Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren heiß mit etwas Eisessig angesäuert. Nach Abkühlen erhält man 0.090 g (47%) gelbliche, glitzernde Plättchen vom Schmp. > 350°C.

Die Identität mit authent. Material<sup>20)</sup> wurde durch UV-Spektren und chromatographische Vergleiche gesichert.

c) Zu 0.3 g **22** in 45 ml Wasser gibt man 5 ml n NaOH und läßt 10 d stehen. Man säuert dann mit einigen Tropfen halbkonz. Säure an, läßt im Eisschrank über Nacht stehen und erhält nach Absaugen, Waschen und Trocknen 0.01 g (4%) farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. > 350°C. Lit.<sup>20)</sup>: Schmp. > 350°C.