

Über die Synthese 9-substituierter Purinderivate. I  
**Die Darstellung**  
**2,9-; 2,6,9- und 6,9-substituierter Purine<sup>1)</sup>**

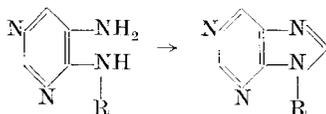
VON H. GOLDNER und E. CARSTENS

**Inhaltsübersicht**

Es wird über die Synthese einiger neuer 9-substituierter Purinderivate berichtet, die von Pyrimidinabkömmlingen ausgeht, die in 4-Stellung eine sekundäre Aminogruppe tragen. Gleichzeitig sind Substituenten in den Stellungen 2; 2,6 oder 6 vorhanden.

Ein Weg zur Darstellung 9-substituierter Purinderivate besteht darin, daß die Substituenten der 9-Stellung schon vor dem Ringschluß zum Purinkörper in seine Vorprodukte eingebaut werden. Es ist dabei gleichgültig, ob das Puringerüst ausgehend von Pyrimidin- oder Imidazol-derivaten aufgebaut wird. Der zumeist beschrittene Weg geht von Pyrimidinabkömmlingen aus, die nach bekannten Methoden zum Purin cyclisiert werden.

Allgemein wird auf diesem Wege eine sekundäre Aminogruppe in die 4-Stellung des Pyrimidins eingeführt und der dabei gleichzeitig eingeführte Substituent erscheint nach erfolgtem Ringschluß in der 9-Stellung.



Die zuerst aufgeführte Synthese, die von 5-Aminopyrimidinderivaten, die in 4-Stellung eine sekundäre Aminogruppe enthalten, ausgeht, beschreiben JOHNS und BAUMANN<sup>2)</sup>. Weitere Arbeiten sind bei A. R. TODD<sup>3)</sup> und Mitarbeiter zu finden. Neuere Arbeiten von DILLE, SUTHERLAND und CHRISTENSEN<sup>4)</sup> führen auf gleichem Wege zur Synthese 9-substituierter Purine. Unsere Arbeiten schließen sich an diese an und sollen

<sup>1)</sup> Teilweise der Dissertation von H. GOLDNER, TH Dresden 1958, entnommen.

<sup>2)</sup> C. O. JOHNS u. E. J. BAUMANN, J. biol. Chem. **15**, 119, 515 (1913).

<sup>3)</sup> A. R. TODD u. Mitarb., J. chem. Soc. 383 (1943).

<sup>4)</sup> K. L. DILLE u. Mitarb., J. org. Chem. **20**, 171 (1955).

dazu dienen, u. a. eine größere Anzahl ähnlich gebauter Derivate zur Prüfung ihrer anticancerogenen Wirkung herzustellen.

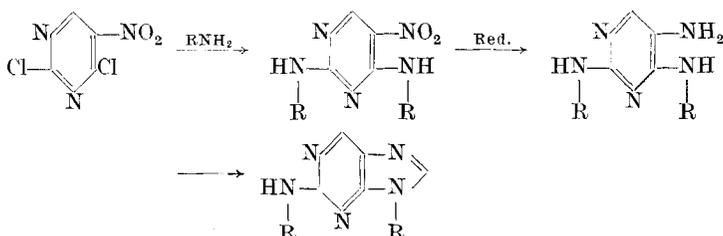
Als Ausgangsstoffe benutzten wir

a: 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin<sup>5)</sup>,

b: 2,4-Dichlor-5-nitro-6-methylpyrimidin<sup>6)</sup>,

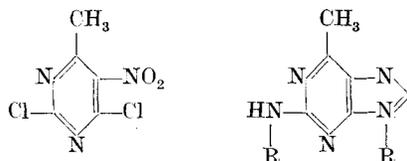
c: 4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin<sup>7)</sup>.

Diese Chlornitropyrimidine reagieren sehr leicht mit nucleophilen Substanzen, so daß sie mit einer großen Zahl von primären Aminen umgesetzt werden können. Die diaminierten 5-Nitropyrimidinderivate werden nach katalytischer Reduktion zu den 5-Aminoverbindungen durch Erhitzen in Formamid zu den Purinkörpern cyclisiert. Folgendes Reaktionsschema ergibt sich am Beispiel des 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidins:

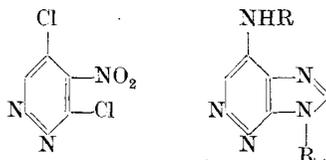


Die Endprodukte sind 2,9-disubstituierte Purine.

Bei Anwendung des 6-Methylderivates werden die entsprechenden 6-Methylpurine erhalten.



4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin ergibt 6,9-disubstituierte Purine.



Als Aminkomponenten fanden Alkyl-, Aryl-, Aralkyl-, Cycloalkyl- und Oxyalkylamine Verwendung.

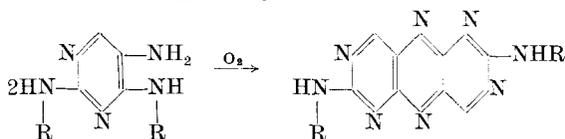
Für die Umsetzungen mit den Dichlor-5-nitropyrimidinen werden pro Mol 4 Mol primäres Amin zugegeben. Bei wertvolleren Aminen ist

<sup>5)</sup> N. WHITTAKER, J. chem. Soc. London 1565 (1951).

<sup>6)</sup> J. R. MARSCHALL u. Mitarb., J. chem. Soc. London 1016 (1951).

<sup>7)</sup> W. R. BOON u. Mitarb., J. chem. Soc. London 96 (1951).

es ratsam, zur Bindung des entstehenden Chlorwasserstoffes ein anorganisches Salz, wie z. B. Natriumbicarbonat, zuzugeben. Die Reaktionen werden am vorteilhaftesten in Alkohol ausgeführt. Die Umsetzungsprodukte mit den Aminen sind zum Teil in Alkohol löslich. Durch Wasserzugabe kann jedesmal eine vollständige Abscheidung der in Wasser praktisch unlöslichen Nitroderivate erzielt werden. Zum Umkristallisieren sind Alkohol bzw. bei leicht löslichen Substanzen Alkohol – Wasser-Mischungen geeignet. Die katalytische Reduktion der erhaltenen 5-Nitroderivate mit RANEY-Nickel-Katalysator wird in Methanol durchgeführt. Die Anwendung von Wasserstoffüberdruck ist nicht erforderlich. Die Isolierung der 5-Aminoderivate, die noch zwei weitere substituierte Aminogruppen enthalten, ist nicht ohne weiteres möglich, da *o*-Diaminopyrimidine durch oxydative Selbstkondensation dunkle, fluoreszierende Pyrimidopteridinverbindungen ergeben.

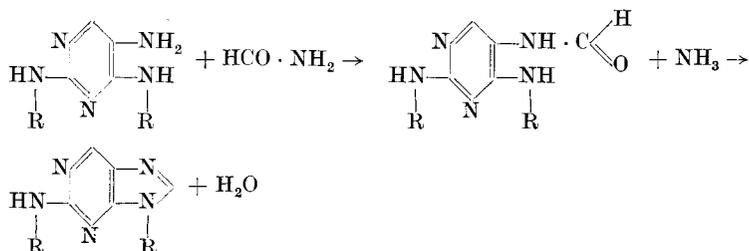


Das geschieht besonders in alkoholischer Lösung unter dem Einfluß von Luftsauerstoff. Die Selbstkondensationsprodukte sind von TAYLOR<sup>8)</sup> u. a. näher untersucht worden. Es ist daher ratsam, unter Stickstoffatmosphäre den Katalysator abzusaugen und die Methanollösung einzuziehen. Bei den 2,4-disubstituierten 5-Aminopyrimidinen und ihren 6-Methylderivaten werden vorteilhafter durch Zugabe von verd. Schwefelsäure zur methanolischen Lösung die Sulfate ausgefällt, die sich durch Umkristallisieren reinigen lassen und auch an der Luft nicht verändert werden. Die Löslichkeit der Sulfate in Wasser und 5proz. Schwefelsäure ist von den Substituenten in den Aminogruppen abhängig. Sie nimmt mit steigender Kohlenstoffzahl der Substituenten sehr stark ab. Während z. B. das 2,4-Bis-(methylamino)-5-aminopyrimidin-Sulfat bzw. sein 6-Methylderivat in Wasser oder 5proz. Schwefelsäure leicht löslich ist, sind die entsprechenden *n*-Butylverbindungen in den kalten Lösungsmitteln wenig löslich. Bei den Phenyl- und Benzylderivaten ist die Löslichkeit auch in den siedenden Lösungsmitteln gering. Die Empfindlichkeit der Aminlösungen gegen Sauerstoff ist abhängig von den Substituenten in den 2- und 4-Aminogruppen. Hierbei ergeben die Verbindungen mit niederen Alkylresten wie z. B. Methyl- und Äthylgruppen die meisten dunklen Nebenprodukte. Die oxydative Selbstkondensation ist bei ihnen am ausgeprägtesten. Derivate, die Phenyl- bzw. Benzyl-

<sup>8)</sup> E. C. TAYLOR u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **77**, 2243 (1955).

reste enthalten, zeigen eine wesentlich geringere Neigung zu Selbstkondensationen. Nach TAYLOR ist eine enolisierbare Gruppe in 2-Stellung die Voraussetzung für das Zustandekommen dieser Kondensationen. Diese Annahme steht im Einklang mit dem Verhalten, das wir an den 4,6-disubstituierten 5-Aminopyrimidinen feststellen konnten, denn diese Verbindungen ergaben keine oder nur geringe Verfärbungen ihrer methanolischen Lösungen. Diese Aminopyrimidine konnten nicht als Sulfate isoliert werden, vielmehr sind sie nach dem Einengen der methanolischen Lösungen mit Wasser ausgefällt worden.

Für den anschließenden Imidazolringschluß sind sowohl die 5-Aminopyrimidin-Sulfate als auch die freien Basen geeignet. Wir konnten in jedem Falle die Formylierung der 5-Aminogruppe weglassen. So haben wir das von DILLE u. a. beschriebene 2-n-Propylamino-9-n-propylpurin als auch das 2-Anilino-9-phenylpurin durch Erhitzen der 5-Aminopyrimidin-Sulfate in Formamid in gleicher Ausbeute erhalten. Das 2-Anilino-9-phenylpurin konnte auch durch Erhitzen des 5-Aminopyrimidins in Formamid cyclisiert werden. Bei der Cyclisierung der 4,5-Diaminopyrimidinbasen bzw. ihrer Sulfate mit Formamid ist zuerst eine Formylierung der 5-Aminogruppe möglich und diese Formylamino-Verbindung schließt danach unter Dehydratisierung den Imidazolring.

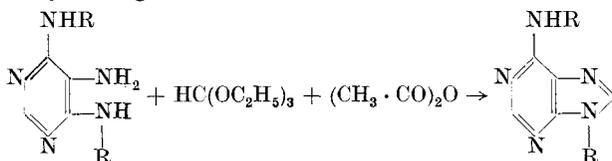


Wir haben zur Cyclisierung im allgemeinen von den Pyrimidin-derivaten mit aliphatischen Substituenten die Sulfate hergestellt, während die Derivate mit aromatischen und araliphatischen Substituenten als freie Pyrimidinbasen isoliert worden sind. Es waren vor allem die aufgezeigten Löslichkeitsfragen, die für die Isolierung der 5-Aminopyrimidine ausschlaggebend sind.

Bei der Herstellung der 4,6-disubstituierten 5-Aminopyrimidin-derivate, die keine Sulfate bilden, werden jeweils die freien Basen mit Formamid cyclisiert. Als weiteres Cyclisierungsmittel wurde ein Gemisch von Orthoameisensäureester und Essigsäureanhydrid<sup>9)</sup> verwandt, das

<sup>9)</sup> J. A. MONTGOMERY, J. Amer. chem. Soc. 78, 1928 (1956); L. GOLDMAN u. Mitarb., J. org. Chem. 21, 599 (1956).

bei der Herstellung 9-substituierter Purinderivate sehr vorteilhaft ist, da hier die Acylierung des 9-Stickstoffatoms entfällt.



Besondere Bedeutung hat die Anwendung dieses Gemisches bei der Darstellung von Chlorpurinderivaten. Bei der Herstellung des wasserlöslichen 6- $\beta$ -Oxyäthylamino-9- $\beta$ -oxyäthylpurins ergibt diese Cyclisierung z. B. bessere Ausbeuten als der Formamidringschluß. In vielen Fällen kristallisieren die Purinderivate aus der erkalteten Formamidlösung aus, das ist besonders dann der Fall, wenn R einen Aryl-, Aralkyl- oder größeren Alkylrest darstellt. Derivate mit niederen Alkylresten in 9-Stellung gehen teilweise in Lösung, wenn die erkaltete Formamidlösung mit Wasser verdünnt wird. Hier ist es zweckmäßig, die Formamidlösung im Vakuum einzuengen, um eine vollständige Isolierung des Endproduktes zu erreichen. Einige Derivate konnten wir hiervon nicht in reiner Form isolieren. Die kristallin erhaltenen Derivate können zur Reindarstellung aus Alkohol oder Alkohol-Wasser-Mischungen umkristallisiert werden. Auch Dioxan oder Dioxan-Wasser-Mischungen sind geeignet. Für wasserlösliche Purinderivate sind Aceton, Hexan oder Tetrachlorkohlenstoff zum Umkristallisieren brauchbar. Zum Teil haben die Endprodukte sehr niedrige Schmelzpunkte, so daß sie in öligor Form anfallen. Eine Reinigung ist hier äußerst erschwert, da sich die Substanzen nach dem Umkristallisieren wieder ölig abscheiden und die Verunreinigungen eingeschlossen sind. In diesen Fällen ist es vorteilhaft die Purbasen über die Hydrochloride zu reinigen. Mehrere flüssige Substanzen, die nach dem Entfernen des Formamids als hellgelbe Öle zurückblieben, sind ebenfalls als Hydrochloride isoliert worden, die zum Teil in verd. Salzsäure schwer löslich sind. Unabhängig von unseren Arbeiten sind in letzter Zeit einige von uns hergestellte 6,9-disubstituierte Purinderivate von anderen Autoren beschrieben worden. In den im experimentellen Teil aufgeführten Tabellen sind bei diesen Verbindungen die entsprechenden Literaturstellen vermerkt. Im experimentellen Teil werden nur einige Beispiele der allgemein anwendbaren Darstellungsmethoden aufgeführt.

### Experimenteller Teil

#### Darstellung von 2,4-Bis-(methylamino)-5-nitropyrimidin

4,85 g (0,025 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitropyrimidin werden in 20 ml Alkohol gelöst und zu 100 ml einer wäßrigen Methylaminlösung, die 0,15–0,2 Mol Methylamin enthält, unter

Rühren langsam zugetropft. Der Reaktionskolben wird dabei mit kaltem Wasser gekühlt. Nachdem alles zugegeben ist, wird noch 0,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der Niederschlag wird nach einigem Stehen im Eisschrank abgesaugt, mit viel Wasser und etwas Alkohol ausgewaschen. Die Verbindung wird zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert.

Fp.: 251–53 °C, Ausbeute: 92%.

### Darstellung von 4,6-Bis-(n-propylamino)-5-nitropyrimidin

4,85 g (0,025 Mol) 4,6-Dichlor-5-nitropyrimidin werden in 100 ml Alkohol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 6,2 g n-Propylamin in 25 ml Alkohol langsam zugetropft. Nachdem alles zugegeben ist, wird die Reaktionsmischung 45 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach läßt man die Lösung im Eisschrank abkühlen. Es scheiden sich einige Kristalle aus, jedoch wird die Hauptmenge durch Wasserzugabe ausgefällt, die abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen wird. Zur Reinigung kann das Rohprodukt aus Alkohol-Wasser (1:1) umkristallisiert werden.

Fp.: 62–63 °C, Ausbeute: 93%.

### Darstellung von 2,4-Bisanilino-5-nitro-6-methylpyrimidin

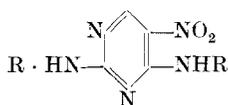
a) 5,2 g (0,025 Mol) 2,4-Dichlor-5-nitro-6-methylpyrimidin werden in 50 ml Alkohol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 10 g Anilin in 200 ml Alkohol getropft. Nach dem Zutropfen wird die Reaktionsmischung 45 Minuten unter Rückfluß gekocht. Danach läßt man die Lösung abkühlen, saugt die Kristalle ab und wäscht mit viel Wasser aus. Die Verbindung wird zur Reinigung aus Alkohol umkristallisiert.

Fp.: 144–145 °C, Ausbeute: 95–100%.

b) Bei Verwendung von Natriumbicarbonat werden hiervon 8 g in 30 ml Wasser zugegeben und nur 5 g Anilin. Sonst Verfahren wie unter a) beschrieben. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung werden zur Lösung der anorganischen Salze 200 ml Wasser zugefügt.

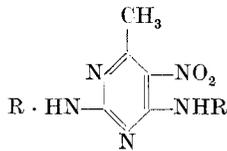
Tabelle 1

2,4-disubstituierte 5-Nitropyrimidine



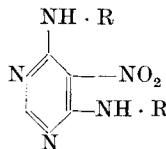
R	Ausbeute:%	Fp.: °C	% N ber.:	gef.:
Methyl . . . . .	92	251–253	38,3	38,46
Äthyl . . . . .	71	171–172	33,2	33,33
n-Propyl . . . . .	95	121–122	29,3	29,37
i-Propyl . . . . .	92	160–161	29,3	29,55
n-Butyl . . . . .	86	129–131	26,2	26,26
i-Butyl . . . . .	90	137–138	26,2	26,29
n-Undecyl . . . . .	81	104–105	15,15	15,45
Phenyl . . . . .	99	202–203	22,8	22,75
Benzvl. . . . .	97	176–178	20,9	21,03
Cyclohexyl . . . . .	98	165,5–166,5	21,95	21,99

Tabelle 2  
2,4-disubstituierte 5-Nitro-5-methylpyrimidine



R	Ausbeute:%	Fp.: °C	% N ber.:	gef.:
Methyl . . . . .	92	227,5—228,5	35,55	35,47
Äthyl . . . . .	80	124—125	31,1	31,33
n-Propyl . . . . .	85	98—99	27,7	27,65
i-Propyl . . . . .	95	75—76,5	27,7	27,68
n-Butyl . . . . .	74	93,5—94	24,9	24,93
i-Butyl . . . . .	91	86—88	24,9	24,97
n-Undecyl . . . . .	92	75	14,7	14,64
Phenyl . . . . .	98	144—145	21,85	21,98
Benzyl. . . . .	95	118—119	20,05	20,2
Cyclohexyl . . . . .	87	118—119,5	21,05	21,45

Tabelle 3  
4,6-disubstituierte 5-Nitropyrimidine



R	Ausbeute:%	Fp.: °C	% N ber.:	gef.:
Methyl . . . . .	88	193—194,5	38,3	38,37
Äthyl . . . . .	78	83—84	33,2	33,48
n-Propyl . . . . .	93	62—63	29,3	29,42
i-Propyl . . . . .	85,5	127—128	29,3	29,57
n-Butyl . . . . .	57	49—50,5	26,2	26,28
i-Butyl . . . . .	55	77—78	26,2	26,31
n-Undecyl . . . . .	67	59—61	15,15	15,37
Phenyl . . . . .	95	168—169	22,8	22,87
Benzyl. . . . .	97	115—116	20,9	20,95
Cyclohexyl . . . . .	90	136—137	21,95	22,11
β-Oxyäthyl . . . . .	91,5	168—169	28,8	29,01

### Reduktion von 2,4-Bis-(n-butylamino)-5-nitropyrimidin

13,4 g (0,05 Mol) 2,4-Bis-(n-butylamino)-5-nitropyrimidin werden in etwa 400 ml Methanol suspendiert und nach Zugabe einer Spatelspitze RANEY-Nickel-Katalysator reduziert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator (möglichst unter Stickstoffatmosphäre) abgesaugt und die Methanollösung der 5-Aminoverbindung bei 60 °C im Vakuum etwas eingengt. Sie wird danach durch Zugabe von etwa 200 ml

5proz. Schwefelsäure als Sulfat ausgefällt. Zur Reindarstellung wird das Salz aus 5proz. Schwefelsäure unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert.

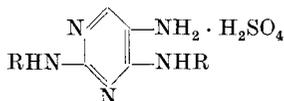
Fp.: 208–209,5 °C, Ausbeute: 86%.

### Reduktion von 4,6-Bis-(benzylamino)-5-nitropyrimidin

8,4 g (0,025 Mol) 4,6-Bis-(benzylamino)-5-nitropyrimidin werden mit einer Spatelspitze RANEY-Nickel in etwa 500 ml Methanol reduziert. Nach beendeter Reduktion wird der Katalysator abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingeeengt und die 5-Aminoverbindung durch Wasserzugabe ausgefällt. Sie wird zur Reindarstellung aus 40proz. Alkohol umkristallisiert.

Fp.: 182–184 °C, Ausbeute: 84%.

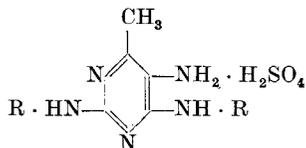
Tabelle 4  
2,4-disubstituierte 5-Aminopyrimidin-sulfate



R	Ausbeute:%	Fp.: °C	% N ber.:	gef.:
Äthyl . . . . .	44,6	210—212	25,1	25,23
n-Propyl . . . . .	85,5	210—212	22,8	23,05
i-Propyl . . . . .	75	207,5—209	22,8	22,98
n-Butyl . . . . .	86	208—209,5	20,9	20,99
i-Butyl . . . . .	90	210—211,5	20,9	20,84
Phenyl*) . . . . .	84	164—166	25,3	25,42
Benzyl*) . . . . .	90	128—130	22,95	23,1
Cyclohexyl . . . . .	95,5	234—235	18,1	18,2

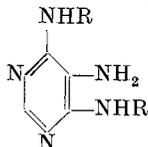
\*) Freies Amin isoliert.

Tabelle 5  
2,4-disubstituierte 5-Amino-6-methylpyrimidin-Sulfate



R	Ausbeute %	Fp.: °C	% ber.:	% gef.:	% ber.:	% gef.:
Methyl	47	218—220	N: 26,4	26,3		
Äthyl	52	180—182,5	N: 23,9	23,95		
n-Propyl	66	193,5—195,5	C: 41,15	40,94	H: 7,2	7,2
i-Propyl	71	189—190	N: 21,8	21,61		
n-Butyl	93	194,5—195,5	N: 20,05	20,32		
i-Butyl	82	203—205	N: 20,05	20,25		
Phenyl	97	> 300(Z)	C: 52,3	52,18	H: 4,92	5,04
Benzyl	86	210—212	N: 16,8	17,09		
Cyclohexyl	85	346—347	C: 50,08	50,86	H: 7,78	7,85

Tabelle 6  
4,6-disubstituierte 5-Aminopyrimidine



R	Ausbeute %	Fp.: °C	% ber.:	% gef.:	% ber.:	% gef.:
Äthyl	58,5	210—211	N: 38,6	38,82		
n-Propyl	84	208—209	N: 33,5	33,73		
i-Propyl	88	235,5—236,5	N: 33,5	33,93		
n-Butyl	92	155,5—156,5	N: 29,5	29,68		
i-Butyl	93,5	188,5—189,5	N: 29,50	29,49		
Phenyl	96	227,5—228	N: 25,3	25,35		
Benzyl	92	183—184,5	C: 70,75	71,05	H: 6,27	6,30
Cyclohexyl	88,5	296—297	C: 66,4	66,4	H: 9,4	9,66

#### Darstellung von 2-Anilino-6-methyl-9-phenylpurin

8,8 g 2,4-Bisanilino-5-amino-6-methylpyrimidin-Sulfat werden in 88 ml Formamid suspendiert und die Reaktionsmischung 20–30 Minuten unter gelindem Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung scheidet sich das Endprodukt aus. Die Reaktionsmischung wird mit 40 ml Wasser verdünnt und mit Ammoniak ein  $p_H$ -Wert von 7–8 eingestellt. Das Purin wird abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Einengen der Formamidlösung läßt sich noch ein Teil des Purins gewinnen. Zur Reindarstellung kann die Verbindung aus Dioxan umkristallisiert werden.

Fp.: 263–264 °C, Ausbeute: 94%.

Das gleiche Endprodukt wird erhalten, wenn zur Cyclisierung statt des 5-Aminopyrimidin-Sulfates die freie 5-Amino-Verbindung verwandt wird.

#### Darstellung von 2-n-Propylamino-9-n-propylpurin

3,6 g 2,4-Bis-(n-propylamino)-5-aminopyrimidin-Sulfat und 36 ml Formamid werden 20–30 Minuten zum gelinden Sieden erhitzt. Das Purin kristallisiert nach dem Erkalten der Lösung aus. Es wird abgesaugt und mit wenig Wasser ausgewaschen. Nach dem Einengen der Formamidlösung wird noch ein Teil der Verbindung gewonnen. Das Rohprodukt kann aus einer Alkohol-Wasser-Mischung (1:5) umkristallisiert werden.

Fp.: 84–85,5 °C, Ausbeute: 70,2%.

Bei der Cyclisierung der 5-Formylaminoverbindung wurde dasselbe Endprodukt erhalten<sup>4)</sup>.

#### Darstellung von 6-i-Butylamino-9-i-butylpurin-hydrochlorid

8 g 4,6-Bis-(i-butylamino)-5-aminopyrimidin werden in 80 ml Formamid 20 Minuten zum gelinden Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung scheidet sich kein Purin aus, so daß das gesamte Formamid im Vakuum abdestilliert werden muß. Das Endprodukt wird als hellgelbes Öl erhalten, welches nicht kristallisiert. Die Purinbase wurde deshalb in das Hydrochlorid überführt. Nach der Zugabe von verd. Salzsäure kristallisierte das Hydrochlorid aus, da es in verd. Salzsäure schwer löslich ist. Zur Reinigung wird das Salz aus verd. Salzsäure umkristallisiert.

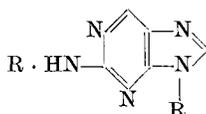
Fp.: 219–221 °C, Ausbeute: 87%.

**Darstellung von 6- $\beta$ -Oxyäthylamino-9- $\beta$ -oxyäthylpurin**

15 g 4,6-Bis-( $\beta$ -oxyäthylamino)-5-nitropyrimidin werden in etwa 400 ml Methanol unter Zugabe von RANEY-Nickel reduziert und nach erfolgter Wasserstoffaufnahme das Methanol im Vakuum völlig abgezogen. Die sorgfältig getrocknete rohe 5-Aminoverbindung wird in einem Gemisch von 35 ml Orthoameisensäuretriäthylester und 35 ml Essigsäureanhydrid durch 3stündiges Erhitzen unter gelindem Rückfluß zum Purin cyclisiert. Nach dem Erkalten der Reaktionslösung wird das Gemisch i. V. abdestilliert und der viskose Rückstand durch Zugabe von Wasser und Ammoniak in Lösung gebracht und anschließend auf dem Dampfbad zur Trockne. Das erhaltene kristalline Produkt wird auf Ton getrocknet und zur Reindarstellung aus Alkohol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert.

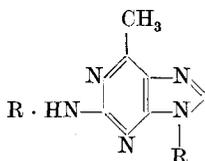
Ausbeute: 52%, Fp.: 162–163 °C.

Tabelle 7  
2,9-disubstituierte Purine



R	Ausbeute %	Fp.: °C	% C		% H	
			ber.:	gef.:	ber.:	gef.:
n-Propyl <sup>1)</sup>	70,2	84–85,5	60,2	60,1	7,8	7,78
n-Butyl	75	64–65	63,15	63,42	8,55	8,51
i-Butyl	72	105–105,5	63,15	63,21	8,55	8,55
n-Undecyl	90	63–64	73,1	73,04	11,15	11,25
Phenyl <sup>1)</sup>	85	215–216	71,0	70,9	4,56	4,46
Benzyl	84	169–170	72,35	72,5	5,43	5,46
Cyclohexyl	87	122–124	68,2	68,28	8,41	8,38

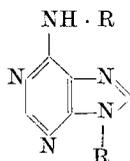
Tabelle 8  
2,9-disubstituierte 6-Methylpurine



R	Ausbeute %	Fp.: °C	% C		% H	
			ber.:	gef.:	ber.:	gef.:
Methyl	72	162–163,5	54,2	54,02	6,26	6,04
Äthyl*)	84	230–232	49,6	49,57	6,66	6,6
i-Butyl	91	125–126	64,2	64,06	8,86	8,9
Phenyl	94	263–264	71,7	71,62	5,1	5,13
Benzyl	90	138–139,5	72,8	72,75	5,81	5,77
Cyclohexyl*)	81,5	225–227	61,7	61,52	8,05	7,9

\*) Als Hydrochlorid isoliert.

Tabelle 9  
6,9-disubstituierte Purine



R	Ausbeute %	Fp.: °C	% C		% H	
			ber.:	gef.:	ber.:	gef.:
Methyl <sup>10)</sup>	49	193,5—195	51,5	51,71	5,56	5,47
n-Propyl	67	64—65	60,2	60,35	7,8	7,73
n-Butyl*)	85	184—186	55,1	54,95	7,82	7,94
i-Butyl*)	87	219—221	55,1	55,3	7,82	8,01
Phenyl	90—95	171—172	71,0	71,1	4,56	4,62
Benzyl	90	170—170,5	72,35	72,31	5,43	5,44
Cyclohexyl <sup>11)</sup>	75	68—70	68,2	68,42	8,41	8,29
β-Oxyäthyl	52	162—163	48,4	48,2	5,87	5,99

\*) Als Hydrochlorid isoliert.

<sup>10)</sup> R. K. ROBINS u. HSI HU LIN, J. Amer. chem. Soc. **79**, 490 (1957).

<sup>11)</sup> C. L. LEESE u. G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. London (**1958**) 4107.

*Radebeul, Forschungsabteilung des VEB Chemische Werke Radebeul.*

Bei der Redaktion eingegangen am 22. April 1960.