

HETEROCYCLEN AUS LACTONEN, LACTAMEN UND THIOLLACTONEN—IX¹

ZUR SYNTHESE VON PTERIDINEN UND PTERIDIN-ANALOGA AUS 5-BROM-URACILEN UND VERWANDTEN VERBINDUNGEN

W. EHRENSTEIN, H. WAMHOFF und F. KORTE*

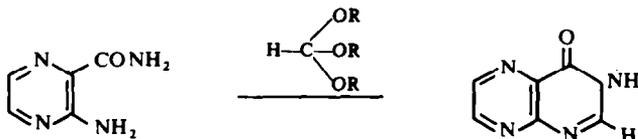
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn

(Received in Germany 6 April 1970; Received in the UK for publication 10 April 1970)

Zusammenfassung—Zwei präparative Wege zum Ringgerüst der Pteridine werden untersucht. Versuche, an 3-Acyl-piperazinone-(2) mit bifunktionellen nucleophilen Basen einen Pyrimidinring anzukondensieren, scheitern an der grossen Abspaltungstendenz der Acylgruppe. Der zweite Weg geht von den reaktiven 5-Halogeno-pyrimidinen aus. Mit Äthylendiaminen bilden sich bei hohen Temperaturen in einem Schritt 5,6,7,8-Tetrahydropteridin-Derivate, mit Äthanolamin erhält man das pteridinanalogue 1,4-Oxazino[2,3-*d*]pyrimidin **15**. UV-, IR- und NMR-Spektren der erhaltenen Verbindungen werden beschrieben.

Abstract—Two preparative methods for pteridines have been developed. Attempts to condense bifunctional nucleophilic bases to 3-acyl-2-piperazinones forming a fused pyrimidine ring failed, as there is a great tendency for the acyl groups to split off. The second method is via the reactive 5-halogeno-pyrimidines. In a one step reaction with ethylene diamines at high temperatures, 5,6,7,8-tetrahydro-pteridine derivatives are formed. With ethanolamine the pteridine analog 1,4-oxazino[2,3-*d*]pyrimidine **15** is formed. UV, IR and NMR spectra of the compounds obtained have been described.

ZAHLREICHE Synthesen von Pteridinen gehen von 4,5-Diamino-pyrimidinen aus. Mit 1,2-Dicarbonyl- oder α -Halogen-carbonyl-Verbindungen entstehen Pteridine in grosser Variationsbreite.^{2,3} Im Vergleich hierzu sind jedoch nur wenige Möglichkeiten bekannt, Pteridine aus geeigneten Pyrazinderivaten unter Ankondensierung des Pyrimidinringes aufzubauen. Dabei verwendet man Pyrazine, die bereits mit Amino- oder Carbonsäureamid-Gruppen so substituiert sind, dass sie mit C₁-Bruchstücken leicht cyclisiert werden können.⁴⁻⁹

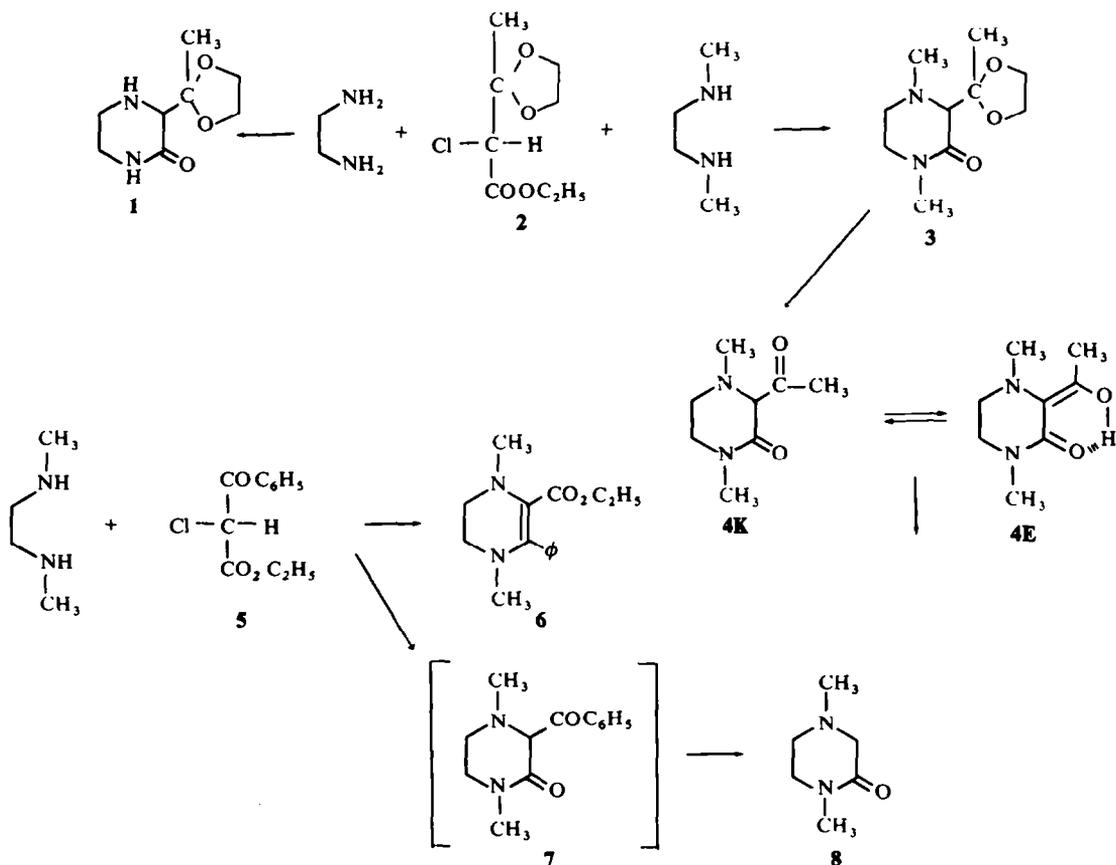


Ein besonderes Merkmal dieser beiden Reaktionstypen besteht darin, dass Pyrazine und Pyrimidine bereits Stickstoff enthaltende Gruppierungen in geeigneten Positionen besitzen.

Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen aus Lacton-, Lactam- und Thiollacton-Derivaten^{1,10-15} haben wir nun versucht, mit Hilfe dieses Synthesepinzips Pteridine und Pteridin-Analoga aufzubauen.

* Herrn Professor Dr. R. Tschesche zum 65. Geburtstag gewidmet.

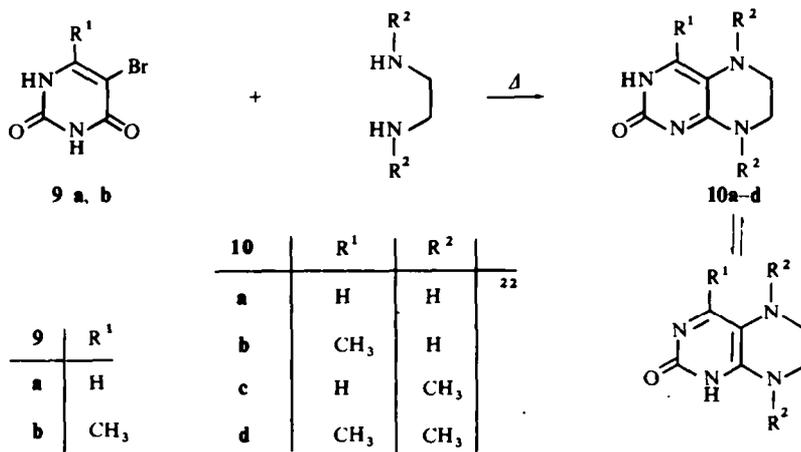
Auf Grund früherer Beobachtungen erschienen 3-Acyl-piperazinone-(2) brauchbare Ausgangsmaterialien zu sein. Das bisher in der Literatur nicht beschriebene 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperazinon-(2) 1,2-äthylenketal **3** erhält man in Anlehnung an eine kürzlich für 3-Acetyl-piperidone-(2) beschriebene Synthese^{16,17} aus 2-Chlor-acetessigsäureäthylester(1,2-äthylenketal) **2** mit 1,4-Dimethyl-äthylendiamin. Mit gesättigtem Chlorwasserstoff/Äthanol gelangt man durch Abspaltung des Ketalringes zum 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperazinon-(2) **4**. Das in gleicher Weise mit Äthylendiamin erhaltene Piperazinon **1** erleidet bei Versuchen, den Ketalring zu spalten, völlige Zersetzung.



Wie die entsprechenden 3-Acetyl-piperidone-(2)¹⁶⁻¹⁸ liegt auch **4**—wie aus IR- und NMR-Spektren hervorgeht—im tautomeren Gleichgewicht $4K \rightleftharpoons 4E$ vor. Durch das in 4-Position befindliche Stickstoffatom ist **4** jedoch sehr instabil und spaltet bereits nach kurzem Stehen die Acetylgruppe ab und bildet **8**. Ähnliches Verhalten findet man erwartungsgemäss auch bei der Umsetzung von 1,4-Dimethyl-äthylendiamin mit 2-Chlor-benzoylessigsäure-äthylester¹⁹ **5**. Neben dem Tetrahydropyrazin **6** wird lediglich das 1,4-Dimethyl-piperazinon-(2) **8** gefunden, das durch Zersetzung des als Zwischenprodukt anzunehmenden 1,4-Dimethyl-3-benzoyl-piperazinon-(2) **7** gebildet wird.

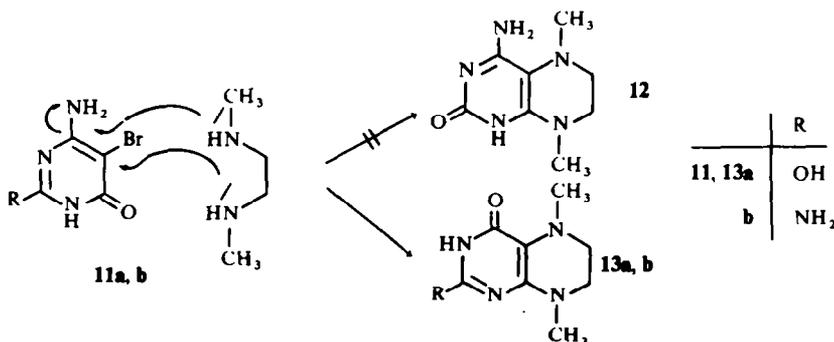
Auf Grund dieser experimentellen Befunde ist es uns trotz vielfältiger Variation der Reaktionsbedingungen nicht gelungen, ausgehend von Piperazinon-Derivaten mit nucleophilen Basen einen Pyrimidinring unter Ausbildung des Pteridin-Ringgerüsts anzukondensieren.

Ähnlich dem oben angestrebten Reaktionsweg gelingt es jedoch zum Ringgerüst der Pteridine zu gelangen, wenn man reaktive Pyrimidin-Derivate mit nucleophilen Basen umsetzt. Die Reaktivität der Halogen-pyrimidine ist bereits eingehend untersucht worden.²⁰ 5-Brom-uracile²¹ (9) setzen sich mit Äthylendiaminen in einem Schritt zu den 5,6,7,8-Tetrahydro-pteridinen 10a–d um:



10a–d fallen in guten Ausbeuten an. Die Reinigung erfolgt in einigen Fällen durch Säulenchromatographie. 10a erweist sich mit einer auf unabhängigem Syntheseweg^{*,22} dargestellten Vergleichsprobe in physikalischen und spektroskopischen Eigenschaften als identisch.

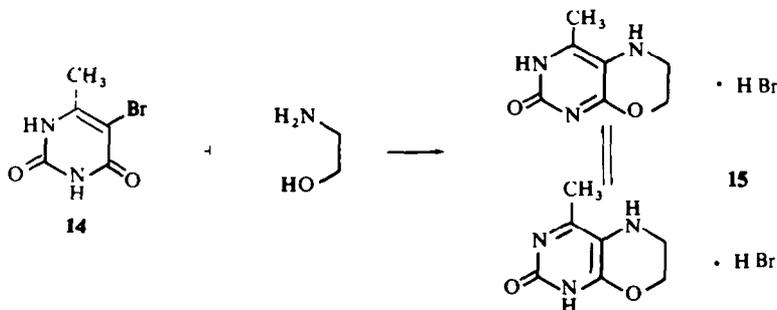
5-Brom-4-amino-pyrimidin-dion-(2,6)²³ reagiert mit 1,4-Dimethyläthylendiamin überraschenderweise nicht zum erwarteten 4-Amino-5,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-(3*H*)-pteridinon-(2) 12. Durch nucleophilen Angriff des sek. Amins wird die in 4-Stellung befindliche Aminogruppe eliminiert, und es tritt Ringschluss zum 5,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-(1*H*,3*H*)-pteridin-dion-(2,4) 13a ein. Bei Verwendung von 2,4-Diamino-5-brom-pyrimidinon-(6) bildet sich das entsprechende Pteridin 13b:



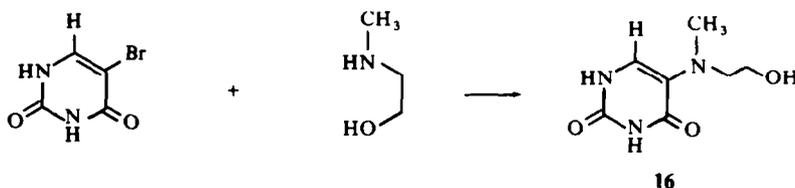
* Auch an dieser Stelle möchten wir Herrn Professor Dr. Adrian Albert (Canberra/Australien) für wertvolle Hinweise und für die Überlassung einer Vergleichsprobe danken.

Die häufig beobachtete^{25, 26} leichte Oxydierbarkeit der Tetrahydropteridine durch Luftsauerstoff wird offensichtlich durch die 5- und 8-ständigen N-Alkylgruppen unterbunden.

Durch Variation der nucleophilen Base erhält man Pteridin-Analoga. 5-Brom-4-methyl-uracil²⁷ **14** reagiert mit Äthanolamin zum 5-Methyl-2,3-dihydro-(4H)-1,4-oxazino[2,3-d]pyrimidon-(7)-hydrobromid **15**:



5-Brom-uracil setzt sich unter diesen Bedingungen mit N-Methyläthanolamin nur zu dem offenkettigen Uracilderivat **16** um:



UV-, IR- und NMR-Spektren befinden sich in guter Übereinstimmung mit den angenommenen Strukturen. Tab. 1 zeigt Zusammenstellungen von IR- und UV-Daten, Tab. 2 die wichtigsten NMR-Signale von **10a-d**, **13b**, **15** und **16**.

TABELLE 1. UV- UND IR-DATEN VON **10a-d**, **13b**, **15** UND **16** (UV-SPEKTREN IN H₂O, IR-SPEKTREN FEST IN KBr)

Verbindg.	UV: λ_{\max}	nm (Log ϵ)	IR: cm^{-1}		Ringschw.
			ν_{NH_2}	$\nu_{\text{C=O}}$	
10a	300, 236	(3.56, 3.71)*		1645	1610
10b	303, 236	(3.65, 3.98)		1645	1620
10c	306, 230	(3.76, 4.05)		1650	1620
10d	295, 229	(3.52, 3.62)		1645	1620
13b	290 sh, 269, 223	(3.56, 4.16, 4.50)	3350	1663	1605
15·HBr	275, 207	(4.0, 4.1)		1645	1610
16	289, 226	(3.64, 3.90)		1705	1630
				1660	

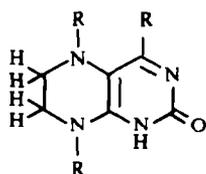
10a-d zeigen im UV-Spektrum die für Pteridine charakteristische Absorption im langwelligen Bereich^{22, 28, 29} zwischen 295 und 306 nm, als dessen Chromophor man den in 4- und 5-Stellung mit Stickstoff substituierten Pyrimidon-(2)-Ring

* zum Vergleich Lit.²²: 306, 232 nm (log $\epsilon = 3.70, 4.09$).

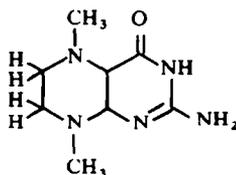
ansehen kann. (Zum Vergleich 4,5-Diamino-pyrimidon-(2) λ_{\max} 292 nm; $\log \epsilon = 3.58^{30}$). Im IR-Spektrum findet man neben den Ringschwingungen die lactamische Carbonylabsorption zwischen 1645 und 1663 cm^{-1} . 16 zeigt als cyclische Diacylaminoverbindung³¹ zwei Carbonylbanden bei 1705 und 1660 cm^{-1} . Da die Substanzen in den gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich sind, wurden die Spektren

TABELLE 2. NMR-SIGNALE VON 10a-d, 13b, 15 UND 16

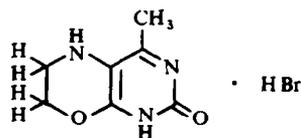
Verbindg.	Solvens	H ^a	H ^b	H ^{c/d}	H ^e	H ^f
10a	TFA	1.85	—	5.98	—	—
10b	TFA	7.39	—	6.0	—	—
10c	d ⁶ -DMSO	3.52	7.49	6.6 7.2	7.00	0.0
10d	TFA	7.45	6.47	5.80	6.32	—
13b	TFA	—	6.59	6.0	6.52	—
15	TFA	7.41	—	6.35 5.78	—	—
16	TFA	1.60	6.33	5.85	—	—



10a-d



13b



15

fest in KBr vermessen. Für die NMR-Spektren diente (10c ausgenommen) Trifluoressigsäure (TFA) als Solvens. Die Signale aller am Stickstoff befindlichen Protonen werden daher vom breiten Resonanz-Signal des Lösungsmittels überlagert. Als weitere Folge der Protonierung findet man bei Aufnahme in TFA die Protonen der N-Methylgruppen zu tieferem Feld verschoben^{32,33} ($\tau = 6.3-6.6$; für 10c in d⁶DMSO $\tau = 7.0-7.5$). Ähnliches Verhalten zeigen die in unmittelbarer Nähe der Protonierungszentren befindlichen Protonen H^a und CH₂^{c/d}. So findet man z.B. für das olefinische Proton H^a bei 10c in d⁶DMSO einen Wert von $\tau = 3.52$, der bei 10a und 16 in TFA auf $\tau = 1.85$ bzw. 1.60 absinkt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Für die spektroskopischen Untersuchungen wurden folgende Geräte verwendet: UV: Beckman Spektrophotometer DK-2; IR: Perkin-Elmer Spektrophotometer 237 und 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit); NMR: Varian A-60 Spektrometer (für TMS $\tau = 10$). Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heitzisch-Mikroskop nach Weygand bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Analysen wurden ausgeführt vom Mikroanalyt. Laboratorium A. Bernhardt Elbach/Engelskirchen.

2-Chlor-acetessigsäureäthylester-(äthyl-1,2-ketal) 2. 16.4 g (100 mMol) α -Chlor-acetessigsäureäthylester werden mit 7.4 g (120 mMol) Äthylenglykol und einigen Kristallen 4-Toluol-sulfonsäure in 150 ml Toluol oder Xylol am Wasserabscheider erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Gegen Ende der Reaktion färbt sich die Lösung rot. Nach dem Abkühlen wäscht man mit verd. wässr. Natriumhydroxid-lösung und dann mit Wasser aus, trocknet über Natriumsulfat und destilliert im Hochvakuum. Beim

Sdp_{0.1} 70° erhält man 14.6 g (70%) eines farblosen Öles. n_D^{20} 1.4531; IR: (CHCl₃) Ester: 1745 cm⁻¹. (C₈H₁₃ClO₄ (208.6) Ber: C, 46.16; H, 6.25; Cl, 17.00. Gef: C, 46.25; H, 6.25; Cl, 17.02%).

1,4-Dimethyl-3-acetyl-(äthyl-1,2-ketal)-piperazinon-(2) **3**. 35 g (170 mMol) **2** werden in 30 ml absol. Äthanol gelöst und zu einem zweifachen Überschuss an 1,4-Dimethyl-äthylendiamin, gelöst in 50 ml absol. Äthanol, zugepfropft. Nach 20 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur gibt man 11.5 g (170 mMol) Natrium-äthylat in 20 ml Äthanol zu, rührt die Reaktionslösung nun 12 Stdn. bei Raumtemperatur und erwärmt sie anschliessend 4 Tage zum Rückflusssieden. Anschliessend wird das ausgefallene NaCl abfiltriert, das überschüssige Amin und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl destilliert. Beim Sdp_{0.02} 80° erhält man 25 g (70%) **3**; IR: (CHCl₃) Lactam: 1645 cm⁻¹. (C₁₀H₁₈N₂O₃ (214.3) Ber: C, 56.05; H, 8.47; N, 13.08. Gef: C, 55.90; H, 8.22; N, 12.95%); NMR (CDCl₃): 1-Methyl 7.04; 4-Methyl 7.49; Ketal-CH₂ 6.0; Ketal-CH₃ 8.57; Ring-CH₂ ~ 6.6 3-H 6.85.

3-Acetyl(äthyl-1,2-ketal)piperazinon-(2)-hydrochlorid **1**. 14 g (70 mMol) **2** werden langsam zu einem grossen Überschuss von absol. Äthylendiamin zugepfropft und 24 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Anschliessend wird 1 Woche auf 80° erwärmt. Das überschüssige Amin wird im Vak. entfernt und das entstandene Äthylendiamin-hydrochlorid abfiltriert. Fraktionierung im Hochvakuum ergibt ein farbloses Öl vom Sdp_{0.01} 120–125°, welches durch Chromatographie an Silikagel (Merck 0.02–0.05) im System Äthanol/Eisessig 7:3 gereinigt wird. Ausb. 3.8 g (25%); IR: (CHCl₃) Lactam 1675 cm⁻¹; NMR: (CDCl₃) NH 2.98; 5-CH₂ ~ 7.1; 6-CH₂ ~ 6.6; 3-H 5.6; Ketal-CH₂ 5.89; Ketal-CH₃ 8.51. (C₈H₁₃ClN₂O₃ (222.7) Ber: C, 43.71; H, 6.39; N, 12.70. Gef: C, 44.17; H, 6.61; N, 12.71%).

1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperazinon-(2) **4**. 2.1 g (10 mMol) **3** gelöst in absol. Äthanol versetzt man mit einer gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Äthanol und rührt 12 Stdn. bei 60–70°. Anschliessend wird durch Zusatz von Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, der entstandene Feststoff abgesaugt, die Lösung eingedampft und das erhaltene Öl im Hochvakuum fraktioniert. Sdp_{0.01} 70° Ausb. 1.18 g (65%); IR: (CHCl₃) Acetyl 1720. Lactam 1645 cm⁻¹ NMR (CDCl₃): Ketoform **4 K**: 1-CH₃ 6.97; 4-CH₃ 7.72; Ring-CH₂ ~ 6.5; 3-H 6.92; CH₃-C=O 7.50; Enolform **4 E**: 1-CH₃ 7.01; 4-CH₃ 7.77; Ring-CH₂ 6.25–6.90; Chelat-H -3.82; CH₃-C=C 7.98. (C₈H₁₄N₂O₂ (170.2) Ber: C, 56.45; H, 8.29; N, 16.45. Gef: C, 56.38; H, 8.09; N, 16.25%).

1,4-Dimethyl-2-phenyl-3-athoxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrazin **6**. 6 g (70 mMol) 1,4-Dimethyl-äthylendiamin werden in 30 ml absol. Äthanol gelöst. Anschliessend tropft man 7.5 g (35 mMol) 2-Chlorbenzoylessigsäure-äthylester in diese Lösung. Nach kurzer Zeit fällt 1,4-Dimethyl-dibenzoylessigsäure-äthylester-äthylendiamin hydrochlorid aus. Nach dem Zufügen einer äquimolaren Menge Natrium-äthylat wird 36 Stdn. zum Sieden erhitzt und die Lösung anschliessend eingedampft. Nach dem Filtrieren von ausfallendem 1,4-Dimethyläthylendiamin-hydrochlorid wird das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Sdp_{0.01} 140°, Ausb. 3 g (40%); IR: (CHCl₃) Ester 1680, C=C 1600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃): 1-CH₃ 7.48; 4-CH₃ 7.52; Ring-CH₂ ~ 7.0; arom. H 2.68; Ester-CH₃ 9.22 ($J = 7$ Hz); Ester-CH₂ 6.15 ($J = 7$ Hz). (C₁₅H₂₀N₂O₂ (260.3) Ber: C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76. Gef: C, 69.05; H, 7.55; N, 10.57%).

5,6,7,8-Tetrahydro-(3H)-pteridinon-(2) **10a**. 1.9 g (10 mMol) 5-Brom-uracil und 3 g (50 mMol) Äthylendiamin werden 15 Stdn. in 30 ml Äthanol und 5 ml Wasser zum Sieden erhitzt. Anschliessend wird das überschüssige Amin und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der erhaltene Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Das Pteridin kristallisiert mit 1 Kristallwasser, Ausb. 1.2 g (70%) Zers.-P. 240° (Lit.²² ohne Kristallwasser 220°). **10a** ist dünnschichtchromatographisch und hinsichtlich aller spektroskop. Daten identisch mit einer nach l.c.²² dargestellten authentischen Vergleichsprobe. (C₆H₈N₄O · H₂O (170.2) Ber: C, 42.35; H, 5.92; N, 32.93. Gef: C, 42.29; H, 5.90; N, 33.04%).

5,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-(3H)-pteridinon-(2) **10b**. 1.9 g (10 mMol) 5-Brom-uracil werden mit 3.2 g (40 mMol) 1,4-Dimethyl-äthylendiamin in einem Tischautoklav 12 Stdn. auf 160° erhitzt. Anschliessend nimmt man das Produkt in Chloroform auf, filtriert von wenig Ungelöstem ab und verdampft das Lösungsmittel. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen langsam aus. Nach Chromatographieren an Silikagel (Merck) 0.02–0.05 im System Äthanol erhält man **10b** in einer Ausb. v. 1.5 g (85%) Zers.-P. 153°.

4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-(3H)-pteridinon-(2) **10c**: erhält man ähnlich **10a** aus 2 g **9a** (10 mMol) und 3 g (50 mMol) Äthylendiamin in einer Reaktionsdauer von 48 Stdn. Ausb. 1.3 g (70%), Zers.-P. 270°. (C₇H₁₀N₄O (166.2) Ber: C, 50.59; H, 6.07; N, 33.72. Gef: C, 50.45; H, 6.16; N, 34.01%).

4,5,8-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-(3H)-pteridinon-(2) **10d**: wird analog **10a** erhalten aus 2 g (10 mMol) **9b** und 3.2 g 1,4-Dimethyl-äthylendiamin in 6 Stdn. Reaktionszeit. Ausb. 1.7 g (85%), Zers.-P. 191.

5,8-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro(1H,3H)pteridin-dion-(2,4) **13a**. 2 g (10 mMol) 4-Ammo-5-brom-pyrimidin-dion-(2,6) werden mit einem viermolaren Überschuss von 1,4-Dimethyl-äthylendiamin 4 Stdn. bei 110° in der Schmelze gerührt. Nach dem Erkalten versetzt man mit Methanol. Der ausgefallene Feststoff

wird abfiltriert und mit konz. Ammoniakwasser behandelt. Auf Grund der weitgehenden Unlöslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln wurde keine weitere Reinigung durchgeführt. Ausb.: 1 g (50%) Schmp. > 350°.

2-Amino-5,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-(3H)-pteridinon-(4) **13b**: wird erhalten ähnlich **13a** aus 2 g (10 mMol) 2,6-Diamino-5-brompyrimidinon-(4) und 3·6 g (40 mMol) 1,4-Dimethyl-äthylendiamin durch 4 stündiges Schmelzen bei 110°. Umkrist. aus Wasser Zers.-P. 250°, Ausb. 1·25 g (65%). C₈H₁₃N₃O (195·2) Ber: C, 49·22; H, 6·71; N, 35·88; O, 8·20 Gef: C, 49·27; H, 6·76; N, 35·89; O, 8·05%.

5-Methyl-2,3-dihydro-(4H)-1,4-oxazino[2·3-d]pyrimidinon-(7)-hydrobromid **15**. 2 g (10 mMol) 5-Brom-4-methyl-uracil werden mit 6·1 g (10 mMol) Äthanolamin 1 Std. auf 110° erwärmt. Anschliessend schlämmt man mit 20 ml Aceton auf, filtriert ab und kristallisiert aus Äthanol/Wasser um, Ausb. 1·9 g (80%) Schmp. 267°. (C₇H₉N₃O₂ · HBr (248·1) Ber: C, 31·52; H, 4·52; N, 15·83. Gef: C, 31·52; H, 4·71; N, 15·69%.

5(1-Methyl-β-hydroxyäthyl-amino)-uracil **16**. 1·9 g (10 mMol) 5-Bromuracil führt man mit einem zehnmolaren Überschuss an N-Methyläthanolamin 4 Stunden bei 110°. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert, Ausb. 1·5 g (90%) Schmp. 225°. (C₇H₁₁N₃O₃ (185·2) Ber: C, 45·40; H, 5·99; N, 22·69. Gef: C, 45·63; H, 6·08; N, 22·90%.

LITERATUR

- ¹ VIII. Mittel.: H. Wamhoff und F. Korte, *Liebigs Ann.* **724**, 217 (1969)
- ² Siehe W. Pfeleiderer und E. C. Taylor, *Pteridine Chemistry*. Pergamon Press New York (1964)
- ³ R. C. Elderfield und A. C. Mehta, *Heterocyclic Compounds* Band 9, S. 1 ff. Wiley, New York (1967)
- ⁴ S. Gabriel und A. Sonn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **40**, 4850 (1907)
- ⁵ A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, *J. Chem. Soc.* 474 (1951)
- ⁶ E. C. Taylor, R. B. Garland und C. F. Howell, *J. Am. chem. Soc.* **78**, 210 (1956)
- ⁷ E. C. Taylor, J. A. Carbon und D. R. Hoff, *Ibid.* **75**, 1904 (1953)
- ⁸ E. C. Taylor und F. Paudler, *Chem. & Ind.* 1061 (1955)
- ⁹ W. B. Wright und J. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3927 (1957)
- ¹⁰ F. Korte und K. H. Büchel, *Angew. Chem.* **71**, 709 (1959); *Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie* Band III, S. 136. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. (1961)
- ¹¹ A. Schrage und G. H. Hitchings, *J. Org. Chem.* **16**, 1153 (1951)
- ¹² H. Wamhoff und F. Korte, *Chem. Ber.* **99**, 872, 2962 (1966); *Ibid.* 772, 778 (1968); *Tetrahedron Letters* 3919 (1966)
- ¹³ G. Herberth, H. Wamhoff und F. Korte, *Z. Naturf.* **23b**, 312 (1968)
- ¹⁴ H. Wamhoff, A. Attar und F. Korte, unveröffentlicht
- ¹⁵ J. Willenbrock, H. Wamhoff und F. Korte, unveröffentlicht
- ¹⁶ K. J. Ploner, H. Wamhoff und F. Korte, *Chem. Ber.* **100**, 1675 (1967)
- ¹⁷ H. Wamhoff, G. Höffer, H. Lander und F. Korte, *Liebigs Ann.* **722**, 12 (1969)
- ¹⁸ H. Wamhoff, H. Lander und F. Korte, *Ibid.* **715**, 23 (1968)
- ¹⁹ A. Peratone, *Gazz. Chim. Ital.* **22**, 41 (1892)
- ²⁰ D. J. Brown in A. Weissberger, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Band 16, S162ff. Wiley, New York (1962)
- ²¹ H. L. Wheeler und H. F. Merriam, *J. Am. Chem. Soc.* **29**, 486 (1903)
- ²² A. Albert und S. Matsuura, *J. Chem. Soc.* 5131 (1961)
- ²³ M. Conrad, *Liebigs Ann.* **340**, 312 (1905)
- ²⁴ A. Bendrich und G. C. Clements, *Biochem. et Biophys. Acta* **12**, 462 (1953)
- ²⁵ P. Hemmerich in W. Pfeleiderer, *Pteridine Chemistry* S 165. Pergamon Press, New York (1964)
- ²⁶ A. Bobst und M. Viscontini, *Helv. Chim. Acta* **49**, 875 (1966)
- ²⁷ R. Behrend, *Liebigs Ann.* **231**, 249 (1886)
- ²⁸ A. Albert und S. Matsuura, *J. Chem. Soc.* 2162 (1962)
- ²⁹ E. C. Taylor und W. R. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2464 (1959)
- ³⁰ S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 2071 (1954)
- ³¹ R. A. Abramovitch, *Ibid.* 1413 (1957)
- ³² siehe H. Suhr, *Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie* S. 310. Springer, Berlin (1965)
- ³³ J. B. Davis, *Chem. & Ind.* 1094 (1968)

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.