

Säureamid-Reaktionen, XXXI¹⁾EINE EINFACHE SYNTHESE DES PURINS²⁾

VON HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER, GEORG RAINER
und HANS PETER SCHOSSER

*Herrn Professor Dr. phil. nat., Dr. rer. nat. h. c., Dr. Ing. E. h. Otto Bayer
in Verehrung und freundschaftlicher Verbundenheit zum 60. Geburtstag*

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische
Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart

Eingegangen am 14. Juni 1962

Aus acyliertem Aminoacetonitril erhält man mit Trisformaminomethan und Ammoniak in Eisessig oder mit Formamidinacetat in einer Reaktionsstufe Purin. Ebenso lassen sich die Salze des Aminoacetonitrils sowie Methylenaminoacetonitril mit Trisformaminomethan oder Formamid zu Purin umsetzen. Die Ausbeuten betragen 20–60%.

Die bisher beschriebenen Verfahren zur Darstellung des Purins lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1) Überführung substituierter Purine wie z. B. Harnsäure, Chlorpurine, Mercaptopurine in den Grundkörper^{3–7)}, 2) Annelierung des Imidazolringes an geeignet substituierte Pyrimidinderivate, vornehmlich an 4.5-Diamino-pyrimidin^{8,9)} und 3) Direktsynthese aus Formamid und Ammoniak¹⁰⁾ bzw. aus Trisformaminomethan¹¹⁾. Diese Verfahren liefern entweder schlechte Ausbeuten (Direktsynthese) oder sie verlaufen über viele (5–9) Reaktionsstufen. Verfahren, die bereits von einem Purinderivat ausgehen, kann man nicht als eigentliche Synthesen ansprechen.

DAVIES und PIGGOTT¹²⁾ stellten 4-Amino-5-aryl-pyrimidine aus Benzylcyanid bzw. seinen kernsubstituierten Derivaten mit Formamid im Ammoniakstrom her. In unse-

1) XXX. Mitteilung: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und W. RESEMANN, Chem. Ber., im Druck.

2) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. RAINER, Angew. Chem. 73, 63 (1961).

3) E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2550 (1898).

4) H. ULMER, Dissertation Techn. Hochschule Stuttgart 1955.

5) H. BREDERECK, H. HERLINGER und I. GRAUDUMS, Chem. Ber. 95, 54 (1962).

6) A. BENDICH, P. J. RUSSELL JR. und J. J. FOX, J. Amer. chem. Soc. 76, 6073 (1954).

7) A. G. BEAMAN, J. Amer. chem. Soc. 76, 5633 (1954).

8) O. ISAY, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 250 (1906).

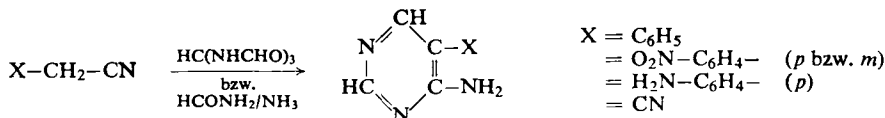
9) A. ALBERT und D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] 1954, 2060.

10) H. BREDERECK, H. ULMER und H. WALDMANN, Chem. Ber. 89, 12 (1956).

11) H. HOFMANN, Diplomarbeit Techn. Hochschule Stuttgart 1961.

12) W. H. DAVIES und H. A. PIGGOTT, J. chem. Soc. [London] 1945, 347; W. H. DAVIES, A. W. JOHNSON und H. A. PIGGOTT, ebenda 1945, 352.

rem Institut konnten TSATSARONIS und EFFENBERGER¹³⁾ durch Verwendung von Trisformaminomethan anstelle von Formamid und Ammoniak die Ausbeuten z. T. wesentlich steigern. 4-Amino-5-cyan-pyrimidin erhielten wir aus Malodinitril mit Trisformaminomethan¹⁴⁾. Bei diesen Umsetzungen erscheint die Gruppe X des eingesetzten Nitrils stets als Substituent in Stellung 5 des Pyrimidins:



Nummehr setzten wir als Nitril das Aminoacetonitril ein, um so zum 4.5-Diaminopyrimidin zu gelangen. In Gegenwart von Formamid bzw. Trisformaminomethan war dann als weiterer Reaktionsschritt der Ringschluß zu Purin zu erwarten, nachdem wir bereits früher aus 4.5-Diamino-uracil sowohl mit Formamid¹⁵⁾ als auch mit Trisformaminomethan¹⁶⁾ Xanthin erhalten hatten. Wegen der thermischen Instabilität des freien Aminoacetonitrils führten wir die Umsetzungen mit *N*-Acyl-Derivaten, wie Phthalimidoacetonitril und Hippursäurenitril, durch. Zunächst konnten wir aus Phthalimidoacetonitril weder mit Trisformaminomethan noch mit Formamid Purin erhalten. Dagegen isolierten wir dieses mit 38% Ausbeute bei Verwendung von Formamidinacetat¹⁷⁾. Durch Zugabe von Ammoniak zu dem Gemisch von Phthalimidoacetonitril, Trisformaminomethan und Eisessig in Formamid oder Dimethylformamid erhielten wir dann ebenfalls Purin (Ausbeute 41%). Auch die Umsetzung von Hippursäurenitril mit Trisformaminomethan, Ammoniak und Eisessig in Formamid führte zu Purin (Ausbeute 47%).

Tabelle 1. Purinausbeuten bei Umsetzung von 0.1 Mol neutralem Aminoacetonitril-hydro-sulfat, 0.4 Mol Trisformaminomethan und 60 ccm Formamid a) bei 160° in Abhängigkeit von der Reaktionsdauer und b) nach 2stdg. Reaktion in Abhängigkeit von der Reaktions-temperatur

Reaktions- dauer	a		Reaktions- temperatur	b	
	Purin Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.		Purin- Ausbeute (% d. Th.)	Schmp.
30 Min.	15 %	204–208°	145°	23 %	208–213°
60	34	215–216°	160°	43	206–210°
120	43	214–216°	175°	49	202–207°
180	53	206–207°	190°	60	208–215°
240	59	206–209°			

¹³⁾ G. TSATSARONIS und F. EFFENBERGER, Chem. Ber. **94**, 2876 (1961).

¹⁴⁾ CH. MOHR, Diplomarbeit Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

¹⁵⁾ H. BREDERECK, Angew. Chem. **56**, 328 (1943); H. BREDERECK, H.-G. VON SCHUH und A. MARTINI, Chem. Ber. **83**, 201 (1950).

¹⁶⁾ Unveröffentlichte Versuche.

¹⁷⁾ E. C. TAYLOR und W. A. EHRHARDT, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3138 (1960).

Vorstufen zur Darstellung der acylierten Basen sind die Salze des Aminoacetonitrils. Wir setzten diese sowohl mit Trisformaminomethan und Formamid als auch mit Formamid allein um und erhielten in guten Ausbeuten (bis zu 60%) ebenfalls Purin. In Reihenversuchen untersuchten wir den Einfluß von Reaktionszeit und Temperatur auf die Purinausbeute (s. Tabelle 1).

In weiteren Reihenversuchen setzten wir neutrales Aminoacetonitril-hydrosulfat mit steigenden Mengen Trisformaminomethan (0.1–0.4 Mol) in Formamid um und konnten eine Abhängigkeit der Purinausbeute von der Menge des Trisformaminomethans feststellen (Tab. 2).

Tabelle 2. Purinausbeuten bei Umsetzung von 0.1 Mol Aminoacetonitril-hydrosulfat in 60 ccm Formamid nach 3stdg. Reaktion bei 160° mit steigenden Mengen Trisformaminomethan

Trisformaminomethan	Purin-Ausbeute	Schmp.
0.0 Mol	4% d. Th.	203–217°
0.1	19	203–217°
0.2	32	207–214°
0.3	37	206–214°
0.4	53	205–207°

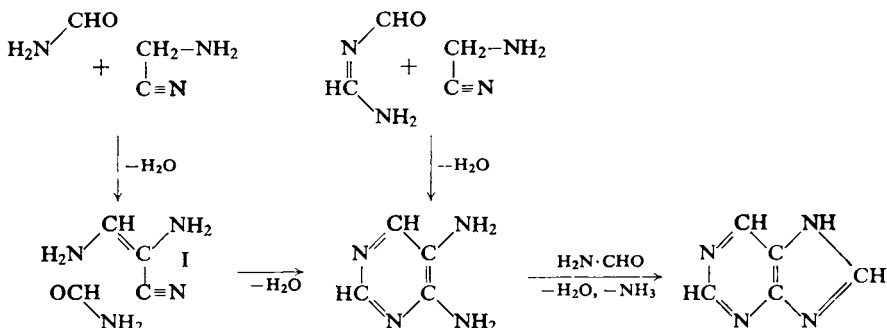
Ohne Trisformaminomethan erhielten wir bei der Umsetzung von 0.1 Mol Aminoacetonitril-hydrosulfat mit 1.5 Mol Formamid nach 3stdg. Reaktion bei 190° eine Purinausbeute von 19%. Eine Erhöhung der Temperatur auf 205° ergab die gleiche Ausbeute, jedoch weniger reines Purin. Dagegen konnten wir durch Erhöhung der Formamidmenge (3 Mol Formamid auf 0.1 Mol Aminoacetonitril-hydrosulfat) nach 3stdg. Reaktionsdauer bei 205° Purin mit 35% Ausbeute isolieren.

In weiteren Versuchen setzten wir das aus Formaldehyd, Ammoniumchlorid und Natriumcyanid leicht zugängliche Methylenaminoacetonitril¹⁸⁾ bei 160° mit Trisformaminomethan in Formamid unter Zugabe von wenig konz. Schwefelsäure um. Nach Neutralisieren mit Soda konnten wir 20% Purin (als Pikrat) isolieren. Bei dieser Reaktion erfolgt zunächst eine Hydrolyse der $\text{CH}_2=\text{N}$ -Gruppe.

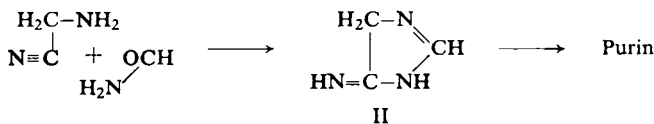
Das Hauptproblem bei den Ansätzen mit Trisformaminomethan oder Formamid lag in der Abtrennung des in polaren Lösungsmitteln sehr gut löslichen Purins von Formamid und den stets auftretenden dunklen Nebenprodukten. Zunächst bot die kontinuierliche Extraktion des Purins mit Chloroform eine in allen Fällen anwendbare Aufarbeitungsmethode. Bei Umsetzungen mit Salzen des Aminoacetonitrils (Sulfat, Hydrochlorid) war es vorteilhaft, nach Einengen des Ansatzes die Reste von Formamid mit Alkali zu verseifen und — nach Neutralisation — mit Chloroform zu extrahieren.

¹⁸⁾ R. ADAMS und W. D. LANGLEY, Org. Syntheses, 2. Aufl., Coll. Vol. 1, 355 (1948).

Über den Verlauf der neuen Purinsynthese haben wir folgende Vorstellungen: Wie bei der Umsetzung von Benzylcyanid bzw. Malodinitril (s. oben) könnte bei Verwendung von Trisformaminomethan zunächst als Zerfallsprodukt Formylformamidin entstehen, das mit Aminoacetonitril 4.5-Diamino-pyrimidin liefert. Ob die Reaktion wirklich so abläuft, muß offen bleiben, zumal uns die Isolierung des Formylformamidins noch nicht gelang. Bei Verwendung von Formamid kann man zunächst die Bildung der Aminomethylenverbindung I annehmen, aus der dann mit weiterem Formamid ebenfalls 4.5-Diamino-pyrimidin entsteht. Da Trisformaminomethan beim Zerfall auch Formamid liefert¹¹⁾, kann man die gleiche Reaktion auch bei Verwendung von Trisformaminomethan annehmen. 4.5-Diamino-pyrimidin gibt dann sowohl mit Formamid als auch mit Trisformaminomethan Purin:



Denkbar wäre auch, daß zuerst die Aminogruppe des Aminoacetonitrils mit Formamid zu dem Imidazolderivat II reagiert, das dann mit weiterem Formamid bzw. mit Formylformamidin direkt Purin liefert.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die chromatographischen Untersuchungen wurden nach der absteigenden Methode mit dem Papier 2043 bG1 der Firma SCHLEICHER & SCHÜLL durchgeführt in den Systemen (A) n-Butanol/5n Essigsäure (2 : 1) und (B) n-Propanol/1-proz. wäßriges NH₃ (2 : 1). Wir erhielten folgende R_F-Werte: Purin: (A) 0.49, (B) 0.64 [Pikrinsäure: (A) 0.43, (B) 0.81]. Purin zeigte nach Bestrahlen mit UV-Licht (254 mμ) unter einer UV-Lampe (Wellenlänge 365 mμ) graue Fluoreszenz.

Phthalimidoacetonitril. — Zu der Lösung von 150 g *Phthalimidkalium* in 220 ccm Dimethylformamid läßt man unter Rühren und Kühlen 61 g *Chloracetonitril*¹⁹⁾ tropfen (Reaktions-

¹⁹⁾ Y.-F. CHI und S.-Y. TSHIN, J. Amer. chem. Soc. 64, 90 (1942).

temperatur 50–60°), erwärmt danach 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, rührt nach Erkalten die Reaktionsmischung in 1.5 l Wasser ein, kühlt 1–2 Stdn. im Eisbad und saugt das schwach braun gefärbte Produkt ab. Ausbeute 143 g (95%), Schmp. 117–118°. Das Rohprodukt wird bei ca. 160° i. Vak. (Wasserstrahlpumpe) unter Rückfluß erhitzt (Steigrohr, gut ziehende Siedekapillare), bis aus der Schmelze kein Phthalimid mehr sublimiert. Der Rückstand wird i. Vak. bei 135°/0.01 Torr destilliert. Die gelbliche Schmelze wird aus wenig Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle kristallisiert. Ausbeute 119 g (79%) farblose, trapezförmige Blättchen, Schmp. 129–130° (Lit.²⁰) 123–124°).

Aminoacetonitril-hydrochlorid. — Nach Lit.²¹), jedoch wie folgt abgeändert: Zu 1 l absol. methanol. HCl gibt man unter Rühren 136 g *Methylenaminoacetonitril* so zu, daß die Reaktionstemperatur langsam auf 25–27° steigt, rührt dann 8–10 Stdn. bei 27–30° unter Feuchtigkeitsschluß weiter, läßt über Nacht stehen, saugt ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol, saugt ab und trocknet i. Vak. über CaCl₂ und KOH. Ausbeute 175 g (95%), Schmp. 160–166° (Zers.) [Lit.²¹) 173–175° (Zers.)].

Purin. — a) 9.3 g *Phthalimidoacetonitril*, 26 g *Formamidinacetat*¹⁷⁾ und 50 ccm n-Butanol werden 4 Stdn. auf 130° (Steigrohr) erhitzt, danach wird bei 100°/10 Torr abdestilliert, der schwarzbraune Rückstand mit wenig kaltem Wasser versetzt, vom Unlöslichen abgesaugt, dieses mit Wasser gut ausgewaschen und das Filtrat bei 135°/0.01 Torr zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit wenig Wasser versetzt, filtriert, die dunkelbraune Lösung mit Aktivkohle aufgekocht, filtriert, das Filtrat auf ca. 30 ccm eingedampft und mit Chloroform 6 Stdn. kontinuierlich extrahiert. Der Chloroformextrakt wird zur Trockne verdampft, mit wenig Wasser versetzt und filtriert. Das Filtrat wird der wäbr. Phase im Extraktor beigegeben und erneut 60 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird über Nacht im Kühlschrank gekühlt, danach werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausbeute 2.25 g (38%) schwach gelb gefärbte Kristalle, Schmp. 218–219°. Nach Sublimieren bei 180°/0.01 Torr farblose Kristalle vom Schmp. 219–220° (Lit.⁶) 215–216°), Misch-Schmp. 217–218°. *Pikrat*: Schmp. 208° (Lit.⁶) 208–210°).

b) In einen 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler mit KOH-Rohr gibt man 9.3 g *Phthalimidoacetonitril*, 36 g *Trisformaminomethan*, 40 ccm *Formamid* und 15 g Eisessig und leitet — zunächst zur Neutralisation der Essigsäure — unter Rühren getrocknetes *Ammoniak* auf das Reaktionsgemisch. Nach 3stdg. Erhitzen auf 120° unter langsamem Einleiten von NH₃ (starke Braunfärbung) wird das Lösungsmittel bei 135°/0.01 Torr abdestilliert und der dunkelbraune Rückstand, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Aus dem auf 60 ccm eingeeengten Chloroformextrakt kristallisieren 2.7 g (45%) Purin als braunes Rohprodukt, Schmp. 212–214°. Nach Lösen in Wasser, Entfärben mit Aktivkohle und Wiederholen der Chloroformextraktion Ausbeute 2.46 g (41%) vom Schmp. 217–218°.

c) Aus 8.0 g *Hippursäurenitril*, 36 g *Trisformaminomethan*, 15 g Eisessig und 45 ccm *Formamid* nach 4stdg. Reaktion bei 130–135°, wie unter b) beschrieben. Nach Abdestillieren des Formamids wird der Rückstand in warmem Wasser aufgenommen, nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisbad filtriert und die wäbr. Lösung 62 Stdn. mit Chloroform extrahiert.

²⁰) H. STEPHEN, J. chem. Soc. [London] 1931, 871.

²¹) A. N. BAKSHEEV und N. I. GAVRILOV, [J. allg. Chem.] 22, 2021 (1952) [C. A. 47, 8641 (1953)].

Der Chloroformextrakt wird mit Wasser durchgeschüttelt, die wäßrige Lösung auf 50 ccm eingengt, mit wenig Aktivkohle entfärbt und nochmals 70 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Ausbeute 2.8 g (47%) vom Schmp. 211–214°.

d) 10.5 g neutrales *Aminoacetonitril-hydrosulfat*²²⁾, 58 g *Trisformaminomethan* und 60 ccm *Formamid* werden 4 Stdn. auf 160° erhitzt, der noch handwarme Ansatz wird mit 5.3 g wasserfreiem Na_2CO_3 – gelöst in wenig Wasser – neutralisiert, danach wird das Formamid bei 135° i. Vak. (Ölpumpe) weitestgehend abdestilliert. Der viskose, braunschwarze Rückstand wird 2mal mit je 100 ccm absol. Äthanol ausgekocht, abgesaugt und mit 50 ccm heißem Äthanol ausgewaschen. Die vereinigten Äthanolfiltrate werden i. Vak. zur Trockne eingengt, der meist feinkristalline gelbbraune Rückstand wird mit 50 ccm 5*n* NaOH im offenen Kolben 2 Stdn. auf 135° erhitzt, wobei das verdampfende Wasser stets ersetzt werden muß. Nach Erkalten wird mit ca. 50 ccm 4*n* H_2SO_4 neutralisiert, heiß abgesaugt und zweimal mit je 10 ccm heißem Wasser gewaschen. Die vereinigten wäßr. Filtrate werden 3 Tage kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird zur Trockne eingengt, Ausbeute 7.1 g (59%) vom Schmp. 206–216°, nach erneuter Chloroformextraktion 6.6 g (55%) Schmp. 216–218°.

e) Aus 10.5 g neutralem *Aminoacetonitril-hydrosulfat*²²⁾ und 120 ccm *Formamid* nach 3stdg. Reaktion bei 205° und Aufarbeiten wie unter d) beschrieben. Ausbeute 4.2 g (35%), Schmp. 206–216°, nach erneuter Chloroformextraktion 3.9 g (32%) vom Schmp. 216–218°.

f) Aus 9.2 g *Aminoacetonitril-hydrochlorid*, 58 g *Trisformaminomethan* und 60 ccm *Formamid* nach 2stdg. Reaktion bei 190° und Aufarbeiten wie unter d) beschrieben. Ausbeute 7.0 g (58%), Schmp. 206–216°, nach erneuter Chloroformextraktion 6.5 g (54%), Schmp. 216–218°.

g) 3.4 g *Methylenaminoacetonitril*¹⁸⁾, 36 g *Trisformaminomethan*, 2.5 g konz. *Schwefelsäure* und 25 ccm *Formamid* werden 4 Stdn. auf 160° erhitzt; danach wird mit 2.65 g wasserfreiem Na_2CO_3 neutralisiert, das Formamid abdestilliert, der Rückstand mit absol. Äthanol ausgekocht und abgesaugt. Die nach Stehenlassen des Filtrats ausgeschiedene teerige Masse wird abgetrennt, die äthanolische Lösung zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 50 ccm Wasser aufgenommen und die wäßr. Lösung 70 Stdn. mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Aus dem Chloroformextrakt werden, nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank, 3.37 g braunes Rohprodukt, das noch Ammoniumsalze enthält, abgesaugt (Schmp. 140°). Das Rohprodukt wird in 1 l gesättigter wäßr. *Pikrinsäure*-Lösung aufgenommen, nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank werden 3.7 g *Purinpikrat* (Schmp. und Misch-Schmp. 208°) abgesaugt. Gesamtausbeute an *Purin* 1.26 g (20%).

²²⁾ A. H. COOK, I. HEILBRON und A. L. LEVY, J. chem. Soc. [London] 1948, 201.