

Säureamid-Reaktionen, XXXV¹⁾ÜBER DEN MECHANISMUS DER NEUEN PURIN-SYNTHESE^{1,2)}

von HELLMUT BREDERECK, FRANZ EFFENBERGER und GEORG RAINER

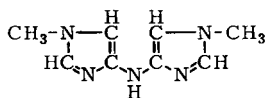
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

Eingegangen am 14. Juni 1963

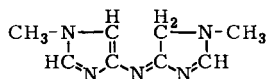
Die Bildung von Purinen aus Aminoacetonitrilen und Formamidinacetat erfolgt über intermediär entstehende 4-Amino-imidazole und anschließende Anellierung des Pyrimidinrings.

Bereits früher²⁾ haben wir für die Bildung des Purins aus Trisformaminomethan und Aminoacetonitril zwei Möglichkeiten diskutiert: 1) Bildung des 4,5-Diamino-pyrimidins und anschließende Anellierung des Imidazolrings, 2) Bildung des 4-Amino-imidazols und dann Anellierung des Pyrimidinrings.

Bei der Synthese 7-substituierter Purine¹⁾ erhielten wir aus *N*-Methyl-aminoacetonitril und Formamidinacetat (Molverhältnis 1:1) in Butanol eine in kaltem Wasser und Butanol schwerlösliche Verbindung vom Schmp. 239–241°. Nach Analyse und



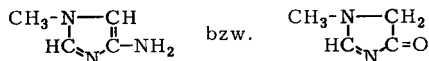
I



Ia

Molekulargewicht liegt ein Diimidazolylamin (I) vor. Die Verbindung ist wie 4-Aminoimidazol nicht hydrolysebeständig und läßt sich nur unter Verlusten aus Wasser umkristallisieren.

Selbst in dem neutralen System Propanol/Wasser weisen die Papierchromatogramme der reinen Verbindung mehrere im UV absorbierende Flecken auf, ebenso zeigt das UV-Spektrum der in Wasser gelösten Verbindung schon nach wenigen Stunden deutliche Veränderungen. Es ist denkbar, daß diese noch nicht weiter untersuchte Hydrolyse zu den entsprechenden 4-Amino-



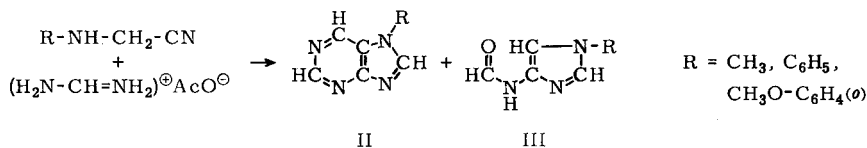
1) XXXIV. Mitteilung: H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und G. RAINER, Liebigs Ann. Chem. **673**, 82 (1964), voranstehend.

2) H. BREDERECK, F. EFFENBERGER, G. RAINER und H. P. SCHOSSER, Liebigs Ann. Chem. **659**, 133 (1962).

imidazol- und Imidazolone(4)-Derivaten führt. 4-Amino-imidazol selbst wurde bisher nur in alkoholischer Lösung erhalten sowie in Form des Dipikrats und Dihydrochlorids^{3,4)}.

In Übereinstimmung mit der angeführten Struktur steht das UV-Spektrum von I ($\lambda_{\text{max}} = 233 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 9800$, in Methanol), das dem des 4-Amino-imidazols³⁾ gleich, sowie das IR-Spektrum mit Banden bei 3212 cm^{-1} und 3017 cm^{-1} (NH-Valenzschwingungen); die tautomere Form Ia ist daher wohl auszuschließen. Für Struktur I spricht auch die Reaktion mit Formamidinacetat oder Dimethylformamid-diäthylacetal, welche glatt das bei der Synthese des 7-Methyl-purins als Nebenprodukt anfallende 1.7-Dimethyl-diimidazolo[4.5-b,5'.4'-e]pyridin¹⁾ (II) liefert.

Aus *N*-Methyl-aminoacetonitril und überschüssigem Formamidinacetat erhielten wir als Hauptprodukt 7-Methyl-purin¹⁾ und als Nebenprodukt (2.8%) eine Verbindung, die nach Analyse sowie nach UV- bzw. IR-Spektrum ein 1-Methyl-4-formylamino-



imidazol (III, R = CH₃) darstellt. Auch aus *N*-Phenyl- bzw. *N*-[2-Methoxy-phenyl]-aminoacetonitril und Formamidinacetat konnten wir 4-Formylamino-imidazole als Nebenprodukte isolieren. Weiterhin konnten wir die Reaktion von *N*-Methyl-aminoacetonitril mit überschüssigem Formamidinacetat in Butanol durch Zusatz von Wasser so lenken, daß als Hauptprodukt 1-Methyl-4-formylamino-imidazol (III, R = CH₃) entstand.

Bei der Synthese 7-substituierter Purine entstehen also stets 1-substituierte 4-Amino-imidazole als Nebenprodukte. Hieraus schließen wir, daß die Purinbildung primär über Imidazol-Derivate verläuft und der Pyrimidinring anschließend anelliert wird. Aus dem intermediär entstehenden 4-Amino-imidazol kann sich durch Selbstkondensation unter NH₃-Abspaltung das isolierte Diimidazolylamin I bilden. Für die Hauptreaktion, die Umsetzung mit Formamidinacetat zu den Purinen, war jedoch zu klären, ob diese an der 4-Amino-Gruppe oder am C-5 des 4-Amino-imidazols einsetzt.

4-Amino-uracile und 3-Amino-pyrazolone(5) lassen sich mit Trisformaminomethan oder Formamid in Pyrimido-pyrimidine⁵⁾ bzw. Pyrazolo-pyrimidine⁶⁾ überführen. Primär setzt hier die Reaktion an dem zur Aminogruppe α -ständigen C-Atom ein, da einerseits die Aminogruppen als Bestandteil einer vinylogenen Säureamidgruppierung in ihrer Basizität stark abgeschwächt sind, andererseits das reagierende C-Atom durch die benachbarte Carbonylgruppe aktiviert wird. Demgegenüber erfolgt aber beim 4-Amino-6-hydroxy-pyrimidin mit Trisformaminomethan am C-5 keine Reaktion mehr, man erhält lediglich 4-Formylamino-6-hydroxy-pyrimidin⁵⁾.

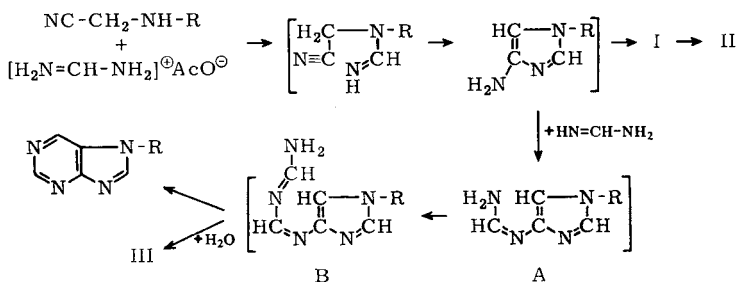
³⁾ J. C. RABINOWITZ, J. biol. Chemistry **218**, 175 (1956).

⁴⁾ G. HUNTER und J. A. NELSON, Canad. J. Res., Sect. B **19**, 296 (1941) [C. A. **36**, 1321 (1942)].

⁵⁾ H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und R. SAUTER, Chem. Ber. **95**, 2049 (1962).

⁶⁾ H. BREDERECK, F. EFFENBERGER und W. RESEMANN, Chem. Ber. **95**, 2796 (1962).

Da in den 4-Amino-imidazolen das C-5 nicht von einer aktivierenden Gruppe benachbart ist, wird bei der Umsetzung mit Formamidinacetat der Angriff an der 4-Amino-Gruppe erfolgen. (Die Existenz eines Dihydrochlorids und eines Dipikrats von 4-Amino-imidazol^{3,4)} deutet auf eine ausreichende Basizität der NH₂-Gruppe hin.) Diese Annahme wird durch die Isolierung der 4-Formylamino-imidazole experimentell gestützt: Offensichtlich reagiert die Aminogruppe unter NH₃-Abspaltung über die nicht isolierten Stufen des 4-Formamidin-imidazols A und der Zwischenverbindung B zum Purinderivat. Da Formamidin mit linearen oder cyclischen Selbstkondensationsprodukten (1.3.5-Triazin) im Gleichgewicht steht⁷⁾, könnte deren Umsetzung mit 4-Amino-imidazolen auch direkt B ergeben. Als Konkurrenzreaktion erfolgt daneben mit dem im Reaktionsansatz in Spuren vorhandenen Wasser eine Hydrolyse von A bzw. B zu dem als Nebenprodukt isolierten 4-Formylamino-imidazol. Daß durch Zugabe von größeren Mengen Wasser die Purinbildung fast vollständig unterbunden wird und lediglich 4-Formylamino-imidazole entstehen, beweist die Hydrolysenempfindlichkeit der Zwischenprodukte A und B und deutet darauf hin, daß keines der als Zwischenprodukte diskutierten Imidazol-Derivate am C-5 einer Formylierung zugänglich ist; entsprechende 5-substituierte Imidazole konnten nicht nachgewiesen werden. — Das nachstehende Formelschema zeigt den Ablauf der Purinsynthese aus Formamidinacetat und N-substituierten Aminoacetonitrilen:



Bei der Synthese des unsubstituierten Purins aus Aminoacetonitril und Formamidinacetat isolierten wir Diimidazo[4.5-*b*,5'.4'-*e*]pyridin als Nebenprodukt¹⁾. Wir glauben daher, daß der geschilderte Reaktionsablauf auch auf die Synthese des Purins zutrifft.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Bis-[1-Methyl-imidazolyl-(4)]-amin (I). — 5.0 g (71 mMol) *N*-Methyl-aminoacetonitril, 7.4 g (71 mMol) Formamidinacetat und 60 ccm Butanol werden 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird bei < 150°/10⁻² Torr eingeeengt und der ölige Rückstand mit Methanol in einen Sublimator gespült. Die flüssigen Bestandteile werden i. Vak. bei 170–180°/10⁻³ Torr abdestilliert. Der Rest wird 2mal bei 190°/10⁻³ Torr sublimiert: 2.6 g (41%) kristallines

⁷⁾ F. C. SCHÄFER, K. R. HUFFMANN und G. A. PETERS, J. org. Chemistry 27, 548 (1962).

Rohprodukt, das 2 mal aus je 35 ccm Butanol umkristallisiert wird: 2.1 g farblose Nadeln vom Schmp. 239—241°.

$C_8H_{11}N_5$ (177.2) Ber. C 54.22 H 6.26 N 39.52 Gef. C 54.09 H 6.46 N 39.34

Monopikrat: Aus I mit einem Überschuß wäbr. *Pikrinsäure*-Lösung. Rote Blättchen, Schmp. 195° (Zers.).

$C_8H_{11}N_5 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (406.3) Ber. C 41.36 H 3.47 N 27.58 Gef. C 41.14 H 3.53 N 27.45

Dipikrat: Aus I und einem Überschuß gesätt., wäbr. *Pikrinsäure*-Lösung. Gelbe Nadeln vom Schmp. 197—198° (Zers.).

$C_8H_{11}N_5 \cdot (C_6H_3N_3O_7)_2$ (635.4) Ber. C 37.80 H 2.70 N 24.25
Gef. 37.77 3.86 23.90 Mol.-Gew. 630

1.7-Dimethyl-diimidazo[4.5-b,5'-4'-e]pyridin (II). — 0.27 g (1.5 mMol) I, 0.9 g (6.1 mMol) *Dimethylformamid-diäthylacetal*, 3 ccm Butanol und 3 Tropfen *Eisessig* werden zum Sieden erhitzt, wobei II sofort ausfällt. Nach kurzem Kühlen wird abgesaugt und mit wenig Butanol gewaschen: 0.25 g (87%) vom Schmp. 348—350°, chromatographisch identisch mit einer nach Lit.¹⁾ dargestellten Probe.

1-Methyl-4-formylamino-imidazol (II). — a) als Nebenprodukt bei der Synthese von *7-Methylpurin*: 12 g (0.17 Mol) *N-Methyl-aminoacetonitril*, 54 g (0.52 Mol) *Formamidinacetat* und 50 ccm Formamid werden 4 Stdn. auf 130—135° erhitzt. Dann wird i. Vak. — zunächst bei 17 Torr, zuletzt bei $150^\circ/10^{-2}$ Torr — bis zur Trockne eingeeengt. Der schwarze Rückstand wird in heißem Wasser gelöst, die Lösung 36 Stdn. mit Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt i. Vak. eingeeengt und der Rückstand bei $170^\circ/10^{-3}$ Torr sublimiert. Es werden 2 Fraktionen zu je 6 g gesammelt; die zweite besteht aus ziemlich reinem *7-Methylpurin*. Die erste Fraktion wird bei 165° (Bad)/ 10^{-3} Torr in ein weites Rohr sublimiert, wobei sich das leichter flüchtige *Imidazol II* bevorzugt in den kühleren Teilen des Rohres abscheidet. Man trennt das Sublimat entsprechend in zwei Teile und wiederholt diese Trennung mit dem flüchtigen Anteil noch 5 mal. So erhält man 1 g Rohprodukt vom Schmp. 128—134°; nach zweimaligem Umkristallisieren aus 50 ccm Benzol (Heißextraktion im SOXHLET) 0.6 g (2.8%) farblose Nadeln, Schmp. 140—141°.

$C_5H_7N_3O$ (125.1) Ber. C 47.99 H 5.64 N 33.58 Gef. C 48.26 H 5.48 N 33.45

b) 14.0 g (0.2 Mol) *N-Methyl-aminoacetonitril*, 62 g (0.6 mMol) *Formamidinacetat*, 30 ccm Wasser und 120 ccm Butanol werden 45 Min. unter Rückfluß erhitzt. Lösungsmittel und Ammoniumacetat werden i. Vak. — zunächst bei 17 Torr, zuletzt bei 150° (Bad)/ 10^{-2} Torr — abdestilliert. Der Rückstand wird aus einem Schwertkolben zweimal bei 190° (Bad)/ 10^{-2} Torr destilliert: 14.0 g Rohprodukt, das zweimal aus je 20 ccm Butanol umkristallisiert und bei $130^\circ/5.10^{-4}$ Torr sublimiert wird: 11.6 g (46%) farblose Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. 140—141°.

1-Phenyl-4-formylamino-imidazol. — 6.6 g (0.05 Mol) *N-Phenyl-aminoacetonitril*⁸⁾, 29 g (0.2 Mol) *Formamidinacetat* und 20 ccm Formamid werden 4 Stdn. auf 130° erhitzt. Die flüssigen Bestandteile werden bei $140^\circ/12$ Torr abdestilliert, der Rückstand wird in Chloroform/Wasser (1:1) gelöst, die wäßrige Schicht abgetrennt und noch zweimal mit Chloroform

⁸⁾ E. KNOEVENAGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4073 (1904).

ausgeschüttelt. Die Chloroformextrakte werden zur Trockne eingengt und der Rückstand wird dreimal mit möglichst wenig Äther verrieben. Dann wird abfiltriert und bei $215^{\circ}/10^{-3}$ Torr sublimiert. Nach wiederholter Sublimation erhält man 5.6 g Substanz, die aus 60 ccm Äther (Heißextraktion im SOXHLET) umkristallisiert wird. Das Kristallisat (4.9 g, Gemisch aus 7-Phenyl-purin + 1-Phenyl-4-formylamino-imidazol) wird zunächst aus 30 ccm Butanol, danach viermal fraktioniert aus 200 ccm Wasser umkristallisiert: 1.1 g (12%) farblose Nadeln vom Schmp. $154-155^{\circ}$.

$C_{10}H_9N_3O$ (187.2) Ber. C 64.16 H 4.85 N 22.45 Gef. C 64.10 H 4.87 N 22.25

1-[2-Methoxy-phenyl]-4-formylamino-imidazol. — 11.4 g (0.07 Mol) *N*-[2-Methoxy-phenyl]-aminoacetonitril, 43 g (0.42 Mol) Formamidinacetat und 60 ccm Butanol werden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung s. voranstehende Vorschrift. Der Rückstand der Chloroformextrakte wird bei $190-200^{\circ}/10^{-3}$ Torr sublimiert. Die 1. Fraktion (1.3 g) besteht aus einem Gemisch von 7-[2-Methoxy-phenyl]-purin und 1-[2-Methoxy-phenyl]-4-formylamino-imidazol, aus der 2. Fraktion (0.7 g) erhält man nach zweimaligem Umkristallisieren aus jeweils 3 ccm Butanol 0.45 g (2.9%) farblose Nadeln vom Schmp. $162-163^{\circ}$.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.2) Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35 Gef. C 60.89 H 5.11 N 19.35

DIE FRAGMENTIERUNGSREAKTION ALS KONKURRENZREAKTION ZUR HOFMANN-ELIMINIERUNG QUARTÄRER PYRROLIDINIUMSALZE MIT PHENYL-LITHIUM

VON HELMUT DANIEL

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
Eingegangen am 25. Juni 1963

Auch quartäre Pyrrolidiniumsalze, welche für eine α' . β -Eliminierung geeignete β -Wasserstoffatome besitzen, reagieren mit Phenyl-lithium unter Fragmentierung. Daneben findet eine α' . β -Eliminierung statt. Der Anteil der beiden Reaktionen an der Gesamtreaktion wurde an *N*-Methyl-*N*-äthyl-pyrrolidiniumjodid mit Hilfe von ^{14}C -Markierung untersucht.

Bei der kürzlich aufgefundenen Fragmentierungsreaktion quartärer Pyrrolidiniumsalze und ihrer Schwefel- und Sauerstoff-Homologen¹⁻³⁾ wird der heterocyclische Fünfring durch Lithium-organische Verbindungen gespalten. Diese Reaktion läßt sich auch auf substituierte Pyrrolidiniumsalze übertragen und liefert hier substituierte

1) F. WEYGAND und H. DANIEL, Chem. Ber. **94**, 1688 (1961).

2) F. WEYGAND und H. DANIEL, Chem. Ber. **94**, 3145 (1961).

3) A. REMBAUM, SHIAO-PING SIAO und N. INDICTOR, J. Polymer Sci. **56**, 17 (1962) [C. A. **56**, 13083 (1962)].