

5-DESAZAPTERIDINE, SYNTHESE UND NMR-SPEKTROSKOPIE

E. STARK und E. BREITMAIER*

Chemisches Institut der Universität, D-74 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

(Received in Germany 6 February 1973; Received in the UK for publication 19 March 1973)

Abstract—A simple synthesis of 28 new 6-alkyl- and 5,6-cycloalkeno-5-deazapteridines, also referred to as pyrido[2',3'-d]pyrimidines, is described. 4-Aminouracils with various substituents at position 2 and N,N-unsubstituted β -enaminocarbonyl compounds such as 3-aminoacroleins and 2-aminomethylenecycloalkanones are the starting materials. The method is also applied to the preparation of terpenoid 5-deazapteridines from 2-aminomethylene terpene ketones. The fragmentation pattern of these heterocycles in the mass spectra is outlined, and the proton and carbon-13 NMR spectra are discussed.

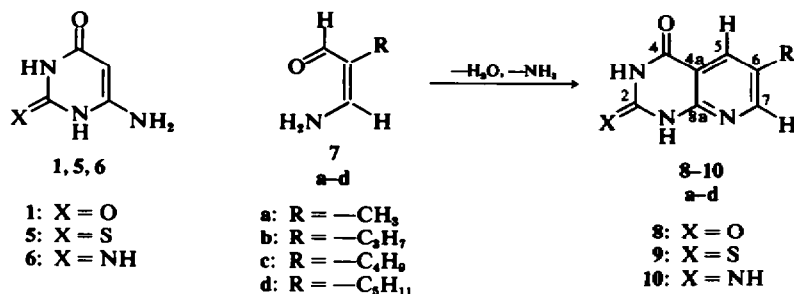
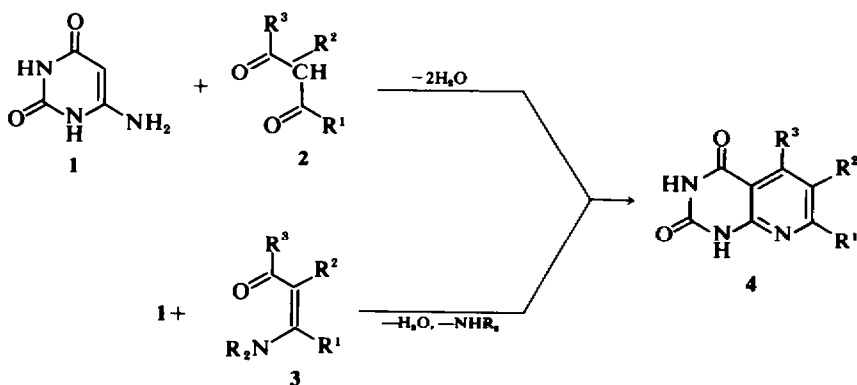
5-Desazapteridine (Pyrido[2',3'-d]pyrimidine) (4) entstehen durch Kondensation eines Pyridinringes an 4-Aminouracil (1) mit 1,3-Dicarbonylverbindungen (2) oder ungesättigten β -Aminoketonen (3).¹⁻⁵

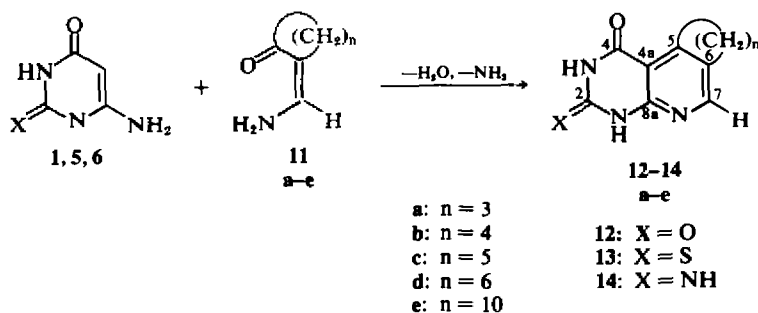
Nach einem neueren, allgemein anwendbaren Verfahren erhält man Pyridine durch Cyclokondensation von N,N-unsubstituierten β -Enaminaldehyden bzw. -ketonen und CH_2 -aciden Carbonylverbindungen.⁶⁻⁹ Im Rahmen dieser Arbeit wird gezeigt, daß N,N-unsubstituierte β -Enamino-

aldehyde (3-Aminoacroleine) (7) mit 4-Aminouracilen (1, 5, 6) ebenfalls 5-Desazapteridine (8-10) ergeben.

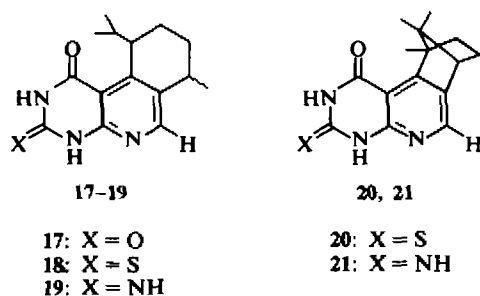
Dieses Reaktionsprinzip läßt sich auch auf 2-Aminomethylencycloalkanone (11) übertragen. Auf diese Weise werden 5,6-Cycloalkeno-5-desazapteridine (12-14) zugänglich.

Auch terpenoide 5-Desazapteridine, wie die Verbindungen 17-19 und 20, 21 lassen sich aus 4-Aminouracilen (1, 5, 6) und den entsprechenden 2-Aminomethylenterpenketonen, z.B. 2-Amino-





methylenmenthon (15) und 2-Aminomethylencampher (16), darstellen.



Die Ringschlüsse lassen sich analog zu der für die Cyclokondensation von 4-Aminouracil (1) mit ungesättigten β -Aminoketonen (3) ausgearbeiteten Vorschrift⁵ durchführen. Die Ausbeuten liegen zwischen 40 und 60%. Während der Substituent in 2-Stellung des Uracils variabel ist (X = O, S, NH), scheint der Carbonylsauerstoff (bzw. die Hydroxylgruppe in der tautomeren Form) in 6-Stellung eine Voraussetzung für den Ringschluß zu sein. Ersetzt man ihn durch NH,⁴ so lassen sich bislang nach dem beschriebenen Verfahren⁵ keine 5-Desazapteridine isolieren. Offenbar ist der Carbonylsauerstoff in 6-Stellung wesentlich für die CH-Acidität bzw. für die Nucleophilie in 5-Stellung, sofern der Ringschluß nach dem nebenstehenden Schema verläuft.

Die Struktur der dargestellten, grösstenteils neuen Verbindungen (8-10, 12-14 und 17-21) wurde aufgrund der Elementaranalyse, der Massen- und ^1H - sowie ^{13}C -NMR-Spektren sichergestellt. Die Charakterisierungsdaten sind in den Tabellen 1-3 aufgeführt.

Die massenspektrometrische Fragmentierung der 2-Amino-bzw. 2-Mercapto-4-hydroxy-5-desazapteridine folgt dem für 2,4-Dihydroxy-5-desazapteridin beschriebenen,¹¹ in Abb. 1 skizzierten Zerfallsschema. Bei diesen Verbindungen wird zu Beginn der Fragmentierung an C-2 HNCNH bzw. HNCS abgespalten.

In den ^1H -NMR-Spektren der 6-Alkyl-5-desazapteridine (8-10) erwartet man zwei Signale entsprechend zwei heteroaromatischen Protonen.

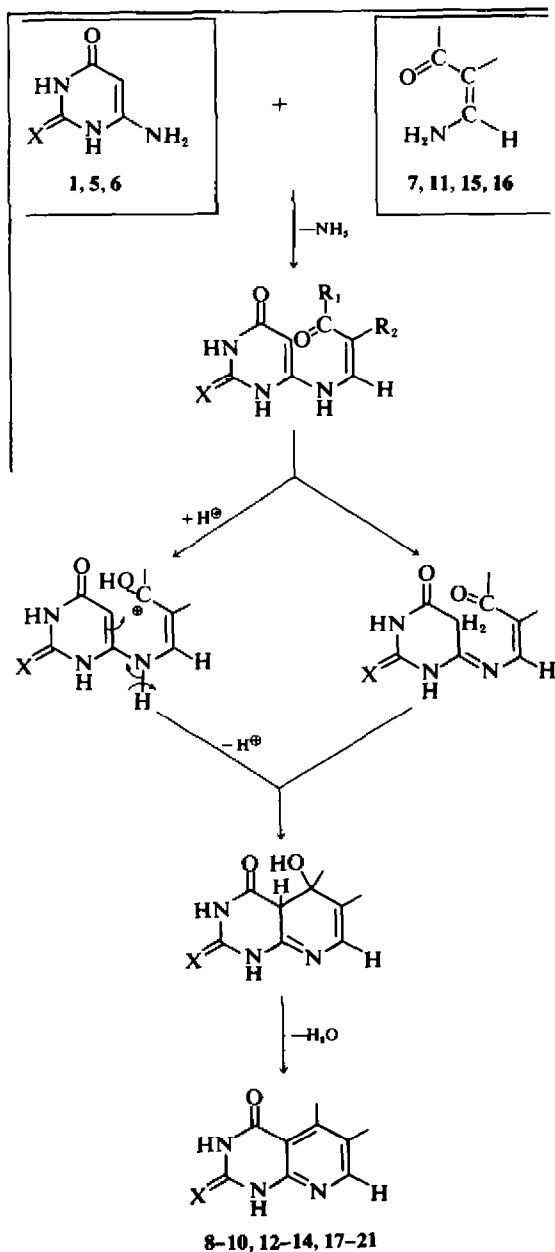


Tabelle 1. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der 2,4-Dihydroxy-5-desazapteridine (8, 12, 17)^a

Reaktanten	Produkt	Ausb. %	Schmp. °C	M ⁺ -Peak im Massenspektrum	¹ H-NMR-chem. Versch. δ (ppm, TMS=O)	Mol.-Gew.	Elementaranalyse C H N
4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (I)	6-Methyl-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (8a) ¹⁰	62	> 300	177 (100%)	H-5 8.45 H-7 8.08	177.08 Ber: 177.08	54.25 3.95 23.72 Gef: 54.24 4.04 23.56
3-Amino-2-methyl-acrolein (7a)	6-Pentyl-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (8d)	55	278	233 (93%)	H-5 8.45 H-7 8.08	233.12 Ber: 233.12	61.82 6.43 18.02 Gef: 61.67 6.49 18.24
4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (I)	5,6-Cyclopenteno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (12a)	43	265	203 (100%)	H-7 8.25	203.1 Ber: 203.1	59.13 4.43 20.68 Gef: 58.73 4.73 20.09
2-Aminomethylencyclopentanone (11a)	5,6-Cyclohexeno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (12b) ⁹	86	303	217 (100%)	H-7 7.97	217.11 Ber: 217.11	60.85 5.07 19.34 Gef: 60.54 5.08 19.36
4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (I)	5,6-Cyclohepteno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (12c)	82	284	231 (100%)	H-7 7.95	231.12 Ber: 231.12	62.36 5.62 18.17 Gef: 62.13 5.70 18.34
2-Aminomethylencycloheptanon (11c)	5,6-Cycloocteno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (12d)	75	278	245 (100%)	H-7 8.1	245.13 Ber: 245.13	63.67 6.12 17.13 Gef: 63.47 6.02 17.40
4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (I)	5,6-Cyclododeceno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (12e)	88	242	301 (68%)	H-7 8.0	301.17 Ber: 301.17	67.78 7.64 13.95 Gef: 65.52 7.70 13.80
2-Aminomethylencyclododecanon (11e)	5,6-Mentheno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (17) [†]	68	279	273 (8%)	H-7 8.1	273.15 Ber: 273.15	65.95 6.95 15.38 Gef: 66.15 7.05 16.45
4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (I)							
2-Aminomethylenmenthon (15) [†]							

[†]Gemisch der Stereoisomeren und optischen Isomeren.^aSiehe Fussnote unten Tabelle 3.

Tabelle 2. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der 4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (9, 13, 18, 20)^a

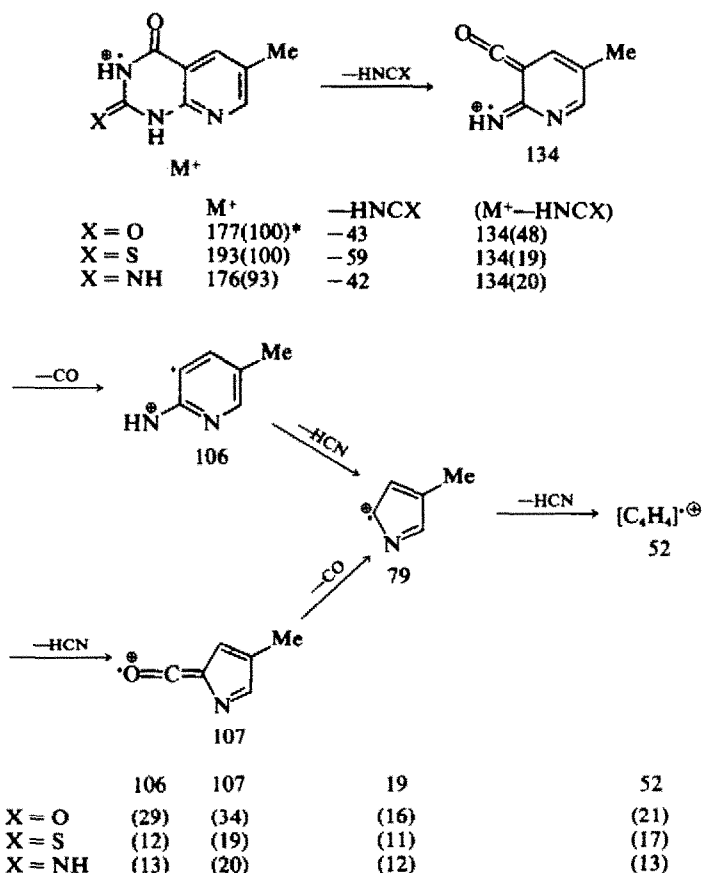
Reaktanten	Produkt	Ausb. %	Schmp. °C	M ⁺ -Peak im Massen- spektrum	¹ H-NMR- chem. Versch. δ (ppm, TMS=O)	Mol.- Gew.	Elementaranalyse C H N S
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	6-Methyl-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (9a)	82	> 300	193 (100%)	H-5 8.65 H-7 8.2	193.14 Ber: 49.74 3.62 21.75 16.59 Gef: 49.48 3.67 21.55 16.93	
3-Amino-2-methyl-acrolein (7a)	6-Propyl-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (9b)	62	> 300	221 (100%)	H-5 8.7 H-7 8.3	221.16 Ber: 54.30 4.98 18.99 14.45 Gef: 54.17 4.97 18.59 14.57	
3-Amino-2-propyl-acrolein (7b)	6-Butyl-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (9c)	65	274	235 (97%)	H-5 8.7 H-7 8.25	235.17 Ber: 56.18 5.53 17.86 13.63 Gef: 56.87 5.94 17.23 13.16	
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	6-Pentyl-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (9d)	74	258	249 (100%)	H-5 8.7 H-7 8.25	249.18 Ber: 57.84 6.02 16.85 12.86 Gef: 56.79 6.06 16.69 12.90	
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	5,6-Cyclopenteno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (13a)	45	259	219 (100%)	H-7 8.2	219.16 Ber: 54.80 4.12 19.16 14.63 Gef: 55.01 4.23 18.94 14.58	
2-Aminomethylencyclohexanon (11a)	5,6-Cyclohexeno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (13b)	85	262	233 (100%)	H-7 8.05	233.17 Ber: 56.65 4.72 18.01 13.75 Gef: 56.13 4.81 18.24 13.04	
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	5,6-Cyclohepteno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (13c)	88	271	247 (100%)	H-7 8.1	247.18 Ber: 58.30 5.26 16.99 12.97 Gef: 57.90 5.17 16.81 13.06	
2-Aminomethylencycloheptanon (11c)	5,6-Cycloocteno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (13d)	72	253	261 (100%)	H-7 8.15	261.19 Ber: 59.78 5.74 16.08 12.27 Gef: 59.52 5.82 15.93 12.40	
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	5,6-Cyclododeceno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (13e)	75	239	317 (100%)	H-7 8.15	317.23 Ber: 64.36 7.25 13.28 10.11 Gef: 63.49 7.19 13.24 10.30	
2-Aminomethylencyclododecanon (11e)	5,6-Mentheno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (18) [†]	73	244	289 (34%)	H-7 8.15	289.21 Ber: 62.10 6.59 14.44 11.22 Gef: 62.72 5.92 14.62 11.16	
4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5)	5,6-Borneno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (20) [†]	59	241	287 (100%)	H-7 8.0	287.21 Ber: 62.87 6.04 14.63 11.40 Gef: 62.87 6.04 14.63 11.40	
2-Aminomethylencampher (16) [†]							

[†]Gemisch der Stereoisomeren und optischen Isomeren.^aSiehe Fussnote unten Tabelle 3.

Tabelle 3. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 14, 19, 21)^a

Reaktanten	Produkt	Ausb. %	Schmp. °C	M ⁺ -Peak im Massen- spektrum	¹ H-NMR- chem. Versch. δ (ppm, TMS=O)	Mol.- Gew.	Elementaranalyse C H N
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)	6-Methyl-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (10a)	62	> 300	176 (93%)	H-5 8.94 H-7 8.74	176.08	Ber: 54.57 4.54 31.80 Gef: 53.58 4.59 31.42
3-Amino-2-methyl-acrolein (7a)	6-Propyl-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (10b)	68	> 300	204 (49%)	H-5 8.95 H-7 8.74	204.1	Ber: 58.84 5.88 27.44 Gef: 57.39 5.92 26.59
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)	6-Butyl-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (10c)	75	> 300	218 (44%)	H-5 8.95 H-7 8.75	218.11	Ber: 60.57 6.42 25.67 Gef: 58.66 6.48 25.30
3-Amino-2-butyl-acrolein (7c)	6-Pentyl-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (10d)	81	> 300	232 (23%)	H-5 8.94 H-7 8.74	232.12	Ber: 62.09 6.89 24.13 Gef: 61.19 6.92 23.53
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)	5,6-Cyclopenteno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (14a)	55	> 300	202 (100%)	H-7 8.83	202.1	Ber: 59.42 4.95 27.71 Gef: 58.74 4.19 27.34
3-Amino-2-pentyl-acrolein (7d)	5,6-Cyclohexeno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (14b)	65	> 300	216 (12%)	H-7 8.81	216.11	Ber: 61.13 5.56 25.91 Gef: 59.41 5.56 24.95
2-Aminomethylencyclopentanone (11a)	5,6-Cyclohepteno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (14c)	78	> 300	230 (37%)	H-7 8.76	230.12	Ber: 62.63 6.08 24.34 Gef: 61.21 6.09 23.81
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)	5,6-Cycloocteno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (14d)	84	> 300	244 (32%)	H-7 8.84	244.13	Ber: 63.95 6.55 22.94 Gef: 62.66 6.56 21.88
2-Aminomethylencyclopentanone (11b)	5,6-Cyclododeceno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (14e)	75	> 300	300 (4%)	H-7 8.85	300.17	Ber: 68.02 7.99 18.66 Gef: 67.13 7.55 18.43
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)	5,6-Mentheno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (19)†	88	> 300	272 (5%)	H-7 8.96	272.15	Ber: 66.19 7.35 20.58 Gef: 66.09 7.43 20.54
2-Aminomethylencyclopentanone (11c)	5,6-Borneno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridin (21)†	61	> 300	270 (26%)	H-7 8.73	270.15	Ber: 66.69 6.75 20.73 Gef: 65.29 6.66 20.64
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11d)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11e)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11f)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11g)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11h)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11i)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11j)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11k)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11l)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11m)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11n)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11o)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11p)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11q)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11r)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11s)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11t)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11u)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11v)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11w)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11x)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11y)							
2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6)							
2-Aminomethylencyclopentanone (11z)							

^aGemisch der Stereoisomeren und optischen Isomeren.^aAufgrund neuerer Messungen der ¹³C-¹H-Kopplungskonstanten an den Cycloalkeno-5-desazapteridinen und analogen Verbindungen ist nicht auszuschließen, daß die Zuordnung der ¹³C-Signale von C-5 und C-7 in Abb. 2 und den Tab. 4-6 umzukehren ist. Dementsprechend wäre der Cycloalkenring in den Verbindungen 12-14 und 17-21 linear, d.h. in 6,7-Stellung des 5-Desazapteridins ancondensiert.



*Die eingeklammerten Zahlen sind die auf den Basis-peak (= 100) bezogenen Intensitäten.

Abb 1. Fragmentierungsschema der 6-Methyl-5-desazapteridine (8a, 9a, 10a).

Man beobachtet für diese meta-ständigen Protonen H-5 und H-7 ein AB-System mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz. Dieser Betrag stimmt mit den Literaturdaten vergleichbarer Aromaten und Heterocyclen überein.¹² Die 5,6-disubstituierten 5-Desazapteridine (12–14 und 17–21) zeigen im heteroaromatischen Bereich nur ein Signal bei $\delta = 8\text{--}9$ ppm. Die Multipletts bei hohem Feld ($\delta = 0\text{--}3\text{--}1$ ppm) sind den aliphatischen bzw. alicyclischen Protonen der 5-Desazapteridine zuzuordnen.

Die 2,4-Dihydroxy-5-desazapteridine (8, 12, 17) und 4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (9, 13, 18, 20) zeigen bei tiefem Feld ($\delta = 11\text{--}13$ ppm) zwei Singulets, die man auch bei anderen Uracil-derivaten beobachtet.¹³ Sie sind den NH-Protonen des Pyrimidinringes zuzuordnen. Bei den 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridinen (10, 14, 19, 21) verschwinden diese Signale, und man erhält bei $\delta = 6\text{--}3$ ppm ein intensives HDO-Signal infolge Austauschs der NH-Protonen.

Die Signale der ¹³C-NMR-Spektren¹⁴ lassen sich

in zwei Gruppen einteilen. Bei tieferem Feld zwischen $\delta = -177\text{--}25$ ppm und $\delta = -107\text{--}25$ ppm erscheinen die Resonanzen der Ring C-Atome der Heterocyclen und zwischen $\delta = -50\text{--}10$ ppm und $\delta = -10\text{--}25$ ppm jene der aliphatischen und alicyclischen Kohlenstoffe.

Durch Vergleich beider Spektren (Abb. 2a und b) sowie der breitbandentkoppelten mit den "off-resonance"-teilentkoppelten ¹³C{¹H} Spektren lassen sich die C-Atome 5 und 7 zuordnen. Beide C-Atome sind in den 6-Alkyl-5-desazapteridinen (8–10) mit je einem Proton verknüpft und zeigen daher in den "off-resonance"-Spektren je ein Dublett.

In den 5,6-Cycloalkeno-5-desazapteridinen ist nur noch das Kohlenstoffatom C-7 mit einem Proton verknüpft und im "off-resonance"-Spektrum weiterhin als Dublett erkennbar. C-5 wird quartär und verschiebt sein ¹³C-Signal infolge Alkylierung nach tieferem Feld (von $\delta = -154\text{--}85$ ppm nach $\delta = -167\text{--}15$ ppm, Abb. 2).

Die Signale bei $\delta = -150\text{--}40$ ppm und $\delta = -162\text{--}50$

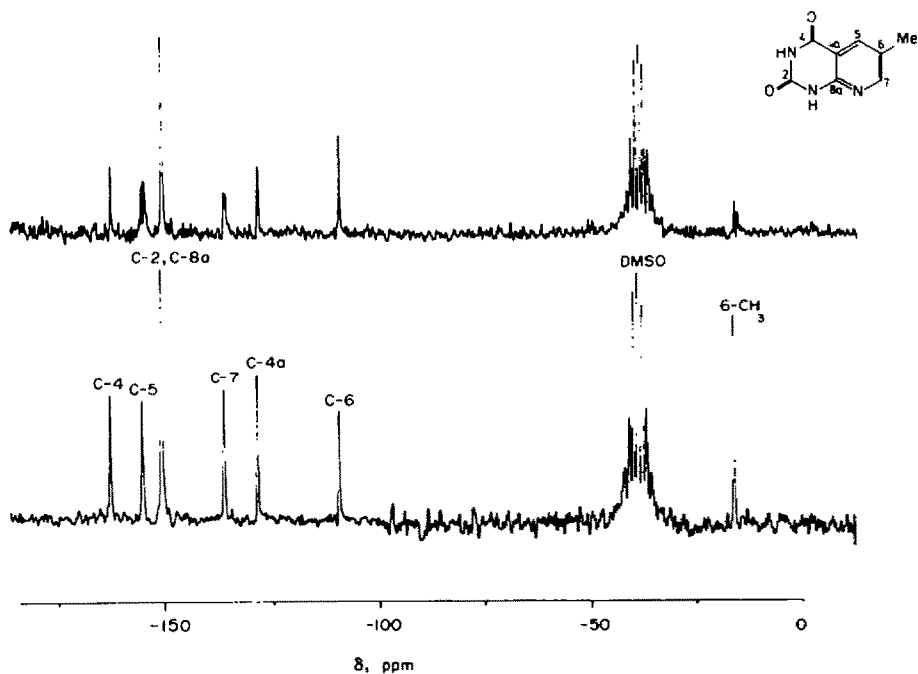


Abb 2a. 22.63 MHz PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von 6-Methyl-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (**8a**) in Hexadeuteriodimethylsulfoxid, oben off-resonance, unten breitbandentkoppelt.

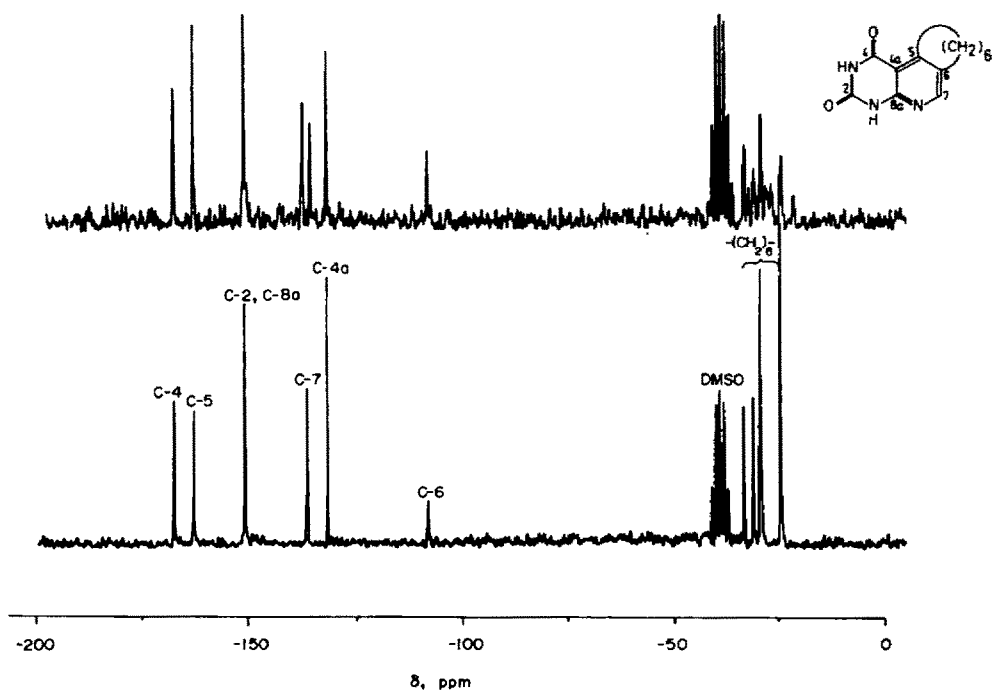


Abb 2b. 22.63 MHz PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von 5,6-Cycloocteno-2,4-dihydroxy-5-desazapteridin (**12d**) in Hexadeuteriodimethylsulfoxid, oben off-resonance, unten breitbandentkoppelt.

Tabelle 4. ^{13}C -chemische Verschiebungen der 2,4-Dihydroxy-5-desazapteridine (8, 12, 17) gegen Tetramethylsilan (δ -Werte in ppm)

Verb. No.	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8a	aliph./alicycl.
(8a)	-150.40	-162.50	-128.20	-154.85	-109.3	-135.95	-150.4	-17.15
(8d)	-150.75	-162.5	-132.9	-154.6	-109.5	-135.3	-150.4	-(31.2 -13.9)
(12a)	-151.8	-162.4	-131.3	-162.7	-107.55	-132.3	-150.5	-(33.95 -22.75)
(12b)	-150.6	-162.25	-127.3	-163.25	-107.7	-136.05	-149.85	-(32.35 -22.1)
(12c)	-150.6	-162.25	-133.25	-169.25	-107.25	-135.5	-149.95	-(38.65 -25.9)
(12d)	-150.6	-162.5	-131.4	-167.15	-108.1	-136.05	-150.6	-(34.1 -25.45)
(12e)	-150.4	-163.0	-132.35	-166.6	-107.85	-136.45	-149.9	-(35.45 -22.25)
(17)	-150.6	-162.5	-133.35	-165.4	-107.7	-135.85	-149.95	-(46.05 -17.05)

Tabelle 5. ^{13}C -chemische Verschiebungen der 4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (9, 13, 18, 20) gegen Tetramethylsilan (δ -Werte in ppm)

Verb. No.	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8a	aliph./alicycl.
(9a)	kein Spektrum, wegen unzureichender Löslichkeit							
(9b)	-175.55	-160.0	-134.55	-155.4	-111.7	-135.2	-150.1	-(33.45 -13.5)
(9c)	-175.8	-160.1	-135.1	-155.3	-111.8	-135.1	-150.1	-(32.8 -13.8)
(9d)	-175.55	-160.0	-135.1	-155.3	-111.7	-135.1	-150.1	-(31.4 -13.9)
(13a)	-175.1	-160.0	-130.9	-172.85	-109.75	-137.35	-150.95	-(34.1 -22.7)
(13b)	-175.55	-159.8	-129.6	-172.55	-109.85	-135.95	-149.3	-(32.8 -21.4)
(13c)	-175.45	-159.8	-135.2	-170.0	-109.5	-135.2	-149.3	-(38.65 -25.9)
(13d)	-175.35	-159.8	-133.25	-167.9	-110.0	-135.6	-149.9	-(34.2 -25.5)
(13e)	-175.55	-159.7	-133.5	-167.15	-109.95	-135.5	-149.3	-(31.5 -22.5)
(18)	-175.45	-159.7	-135.3	-165.95	-109.6	-135.3	-149.1	-(46.1 -17.2)
(20)	-177.3	-160.45	-138.1	-174.9	-109.3	-126.9	-150.75	-(56.1 -10.2)

Tabelle 6. ^{13}C -chemische Verschiebungen der 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 14, 19, 21) gegen Tetramethylsilan (δ -Werte in ppm)

Verb. No.	C-2	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8a	aliph./alicycl.
(10a)	kein Spektrum, wegen unzureichender Löslichkeit							
(10b)	-152.25	-157.2	-138.65	-147.2	-114.8	-145.2	-143.8	-(33.7 -13.5)
(10c)	-151.8	-156.7	-139.5	-147.5	-114.7	-145.0	-142.65	-(31.95 -13.8)
(10d)	-151.8	-156.7	-139.7	-147.6	-114.8	-145.1	-142.65	-(31.95 -14.1)
(14a)	-151.9	-157.5	-140.9	-167.65	-112.4	-143.4	-141.45	-(32.8 -21.6)
(14b)	-152.15	-157.2	-134.45	-159.7	-111.9	-146.1	-143.3	-(28.8 -20.5)
(14c)	-152.6	-157.95	-139.6	-165.6	-111.9	-145.1	-144.1	-(35.1 -25.2)
(14d)	-153.0	-158.3	-136.9	-163.15	-111.65	-146.4	-145.35	-(50.4 -25.3)
(14e)	-151.6	-156.55	-138.9	-162.5	-112.4	-147.3	-143.2	-(29.45 -21.1)
(19)	-151.9	-157.3	-139.6	-162.1	-112.4	-147.0	-144.5	-(43.7 -17.8)
(21)	-150.95	-157.3	-142.2	-172.7	-111.6	-137.25	-143.2	-(60.2 -9.8)

ppm in Abb. 2 sind den C-Atomen 2 und 4 im Pyrimidin zuzuordnen. Dabei gehört das Signal bei tieferem Feld zu C-4.¹⁵ Da die ^{13}C -NMR-Spektren in Hexadeuteriodimethylsulfoxid aufgenommen wurden, beruht die sehr starke Tieffeldverschiebung von C-2 der Mercaptoverbindungen (9, 13, 18, 20) (Tabelle 5) wahrscheinlich auf einer Erhöhung der Oxidationsstufe des Schwefels. Die ^{13}C -NMR-Spektren von Mercaptopurinen in Dimethylsulfoxid zeigten denselben Effekt.¹⁶ Er wurde ebenfalls auf eine Oxidation der Thiocarbonylgruppe (C-2) zum Sulfoxid zurückgeführt.

Deutlich nach hohem Feld abgesetzt erscheint bei $\delta = -109.30$ ppm ein weiteres Signal. In Analogie zu dem C-3 Signal des Chinolins¹⁴ läßt sich diese Resonanz dem Kohlenstoff C-6 zuordnen.

Die restlichen Signale verbleiben für die beiden Brückenkopfkohlenstoffe C-4a und C-8a. Infolge des starken Elektronenzugs durch zwei N Atome an C-8a gegenüber keinem an C-4a kann man das Signal bei tieferem Feld C-8a zuschreiben. In den Beispielen der Abb. 2 fallen C-2 und C-8a zusammen.

Auffallend ist die starke Tieffeldverschiebung des

C-5-Signals um $\delta = 15$ ppm bei den 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridinen (10, 14, 19, 21) beim Übergang vom tertiären zum quartären Kohlenstoff. Da diese Verbindungen in konz. Salzsäure gemessen wurden, und bei der pH-Abhängigkeit der ^{13}C -chemischen Verschiebungen von Pyridinen in stark saurem Bereich ebenfalls Tieffeldverschiebungen der in Bezug auf N $_{\gamma}$ -ständigen C-Atome gefunden wurden,¹⁷ kann die Zuordnung von C-5 als gesichert gelten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2,4-Dihydroxy-5-desazapteridine (8, 12, 17). 3·81 g (0·03 Mol) 4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (1) werden in 180 ml Eisessig und 120 ml Wasser heiss gelöst. Zu der heißen Lösung gibt man 0·03 Mol 2-Alkyl-3-amino-acrolein (7)¹⁸ bzw. 2-Aminomethylencycloalkanon (11, 15)^{19,20} und als Katalysator 0·1 g Piperidinacetat. Die Lösung wird dunkelrot bis orange, und nach wenigen Minuten Erhitzen fällt ein weisser Niederschlag aus. Es wird noch 45 Minuten weitererhitzt. Die Verbindungen (12c, 12d, 17) fallen erst beim Abkühlen aus. Die Niederschläge werden abgesaugt, aus DMF/H₂O umkristallisiert und bei ZT. und 12 Torr 24 Std. über P₂O₅ getrocknet. 6-Alkyl-derivate: weisse Nadeln. 5,6-Cycloalkeno-derivate: farblose, glänzende Plättchen bzw. Nadeln.

4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (9, 13, 18, 20). 4·29 g (0·03 Mol) 4-Amino-6-hydroxy-2-mercapto-pyrimidin (5) werden in 180 ml Eisessig und 120 ml Wasser heiss gelöst. Zu der heißen Lösung gibt man 0·03 Mol 2-Alkyl-3-amino-acrolein (7) bzw. 2-Aminomethylencycloalkanon (11, 15, 16) und als Katalysator 0·1 g Piperidinacetat. Die grüne Lösung wird drei weitere Std. erhitzt. Nach dem Abkühlen fallen die Produkte aus. 5,6-Borneno-4-hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridin (20) fällt erst nach Abziehen des Lösungsmittels aus. Die 6-Alkyl-derivate werden aus DMF umkristallisiert (weisse Nadeln). Die 5,6-disubstituierten Produkte werden aus Äthanol umkristallisiert (farblose, glänzende Nadeln bzw. Plättchen). Die Verbindungen werden bei ZT. und 12 Torr 24 Std. über P₂O₅ getrocknet.

2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 14, 19, 21). 3·78 g (0·03 Mol) 2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (6) werden in einer heißen Lösung von 90 ml Eisessig und 60 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0·03 Mol 2-Alkyl-3-amino-acrolein (7) bzw. 0·03 Mol 2-Aminomethylencycloalkanon (11, 15, 16) und als Katalysator 0·1 g Piperidinacetat. Die Lösung färbt sich gelb. Nach 15 Minuten Erhitzen am Rückfluss fällt ein weisser Niederschlag aus. Nach Erhitzen für weitere 3 Std. wird der Niederschlag nach dem Abkühlen abgesaugt. Die 6-Alkyl- und 5,6-Mentheno-2-amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 19) werden aus DMF umkristallisiert. Die 5,6-Cycloalkeno-derivate (14) werden in konz. HCl gelöst und mit NaOH wieder ausgefällt. Man erhält sie als staubfeine, hellbraune Verbindungen. Das 5,6-Borneno-derivat (21) wird aus Eisessig umkristallisiert und bildet weisse Nadeln. Die Verbindungen werden bei ZT. und 12 Torr 24 Std. über P₂O₅ getrocknet.

Aufnahme der Spektren. Die Massenspektren wurden mit einem LKB 9000-Gas-Chromatograph-Mass-Spektrometer aufgenommen. Die Substanzen wurden über den Direkteinlass eingegeben. Für die Aufnahmen danken wir Herrn Dr. Wilfried König.

Die 60 MHz ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60-A-NMR-Spektrometer aufgenommen. Dazu wurden die 2,4-Dihydroxy-5-desazapteridine (8, 12, 17) und 4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (9, 13, 18, 20) in Hexadeuteriodimethylsulfoxid gelöst (Tetramethylsilan als Standard). Die 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 14, 18, 21) wurden in 20% Deuteriumchloridlösung in Deuteriumoxid gegen das Na-Salz der 3-(Trimethyl-silyl)-propansulfonsäure gemessen. Herrn Dipl.-Chem. K. H. Spohn danken wir für die Aufnahmen.

Die 22·63 MHz PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker HFX-90-Spektrometer durch Akkumulation (Fabritek 1074-Rechner) von ^{13}C -Impulsinterferogrammen (Impulsbreite 5 μsec . 0·4 sec/scan) und anschließender Fourier-Transformation (Digital-PDP-8-I-Rechner) des akkumulierten Interferogramms erhalten. Die 2,4-Dihydroxy- und 4-Hydroxy-2-mercapto-5-desazapteridine (8, 12, 17 und 9, 13, 18, 20) wurden in Hexadeuteriodimethylsulfoxid gegen Tetramethylsilan gemessen. Die 2-Amino-4-hydroxy-5-desazapteridine (10, 14, 19, 21) wurden in konz. Salzsäure gelöst. Als externer Standard wurde eine Lösung von Dioxan (2%) in Deuteriumoxid verwendet.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

LITERATUR

- ¹R. K. Robins und G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3449 (1958)
- ²R. Bernetti, F. Mancini und C. C. Price, *J. Org. Chem.* **27**, 2863 (1962)
- ³T. L. V. Ulbricht und C. C. Price, *Ibid.* **22**, 235 (1957)
- ⁴B. S. Hurlbert, K. W. Ledig, P. Stenbuck, B. F. Valenti und G. H. Hitchings, *J. Med. Chem.* **11**, 703 (1968); B. S. Hurlbert und B. F. Valenti, *Ibid.* **11**, 708 (1968)
- ⁵J. Wrtilek und H. Junek, *Mh. Chem.* **101**, 1130 (1970)
- ⁶E. Breitmaier, S. Gassenmann und E. Bayer, *Tetrahedron* **26**, 5907 (1970)
- ⁷E. Breitmaier und E. Bayer, *Angew. Chem.* **81**, 785 (1969)
- ⁸E. Breitmaier und E. Bayer, *Tetrahedron Letters* **38**, 3291 (1970)
- ⁹K. H. Spohn und E. Breitmaier, *Chimia* **25**, 365 (1971)
- ¹⁰V. Oakes und N. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* 4433 (1956)
- ¹¹J. R. Gelling, W. J. Irwin und D. G. Wiberley, *Ibid.* **B**, 513 (1969)
- ¹²H. Suhr, *Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1965
- ¹³G. A. Jeffrey, S. Chose und J. O. Warwicker, *Acta Cryst.* **14**, 881 (1961)
- ¹⁴E. Breitmaier, G. Jung und W. Voelter, *Angew. Chem.* **83**, 659 (1971)
- ¹⁵W. Voelter, G. Jung, E. Breitmaier und R. Price, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **352**, 1034 (1971)
- ¹⁶E. Breitmaier und W. Voelter, *^{13}C NMR Spectroscopy, Introduction to Methods and Applications*, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, im Druck
- ¹⁷E. Breitmaier und K. H. Spohn, *Tetrahedron* **29**, 7745 (1973)
- ¹⁸E. Breitmaier und S. Gassenmann, *Chem. Ber.* **104**, 665 (1971)
- ¹⁹V. Prelog, L. Ruzicka und O. Metzler, *Helv. Chim. Acta* **30**, 1883 (1947)
- ²⁰U. Basu und B. Banerjee, *Liebigs Ann.* **516**, 243 (1935)