

WOLFGANG PFLEIDERER und HANS FINK *)

Pteridine, XXVI¹⁾

Über die Synthese und Struktur von 4-Amino-2-oxo-dihydropteridinen (Isopterinen)

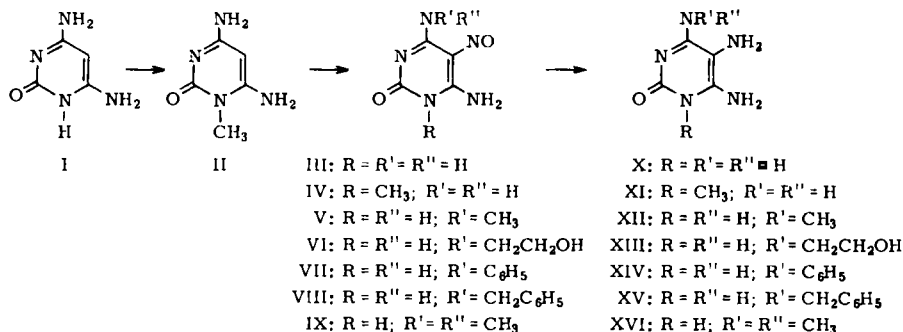
Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 30. Mai 1963)

Die Synthese verschiedener Isopterine wird beschrieben; ihre Tautomerieverhältnisse werden durch Vergleich von pK-Werten und UV-Absorptionsspektren im Sinne von 4-Amino-2-oxo-dihydropteridinen geklärt.

Auf Grund der Tatsache, daß in den Flügeln bestimmter *Pteriden* neben den bekannten Schmetterlingspigmenten auch Isoguanin²⁾ gefunden wird, und die Purine mit großer Wahrscheinlichkeit zu den biogenetischen Vorstufen der Pteridine³⁾ zu zählen sind, bemühten wir uns um eine systematische Bearbeitung der wenig untersuchten „Isopterine“ oder 4-Amino-2-oxo-dihydropteridine.

Wir sind von verschiedenen 4,5-Diamino-pyrimidinen ausgegangen, die durch Kondensation mit 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen zu den gewünschten Isopterinen führen sollten. Das 4,5,6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidin (X), das in der Literatur in Form seiner Salze^{4,5)} und als freie Base^{5,6)} beschrieben ist, haben wir nun auf einfache Weise durch Natriumdithionit-Reduktion der 5-Nitroso-Verbindung III⁴⁾ in



*) Diplomarb. und Teil der Dissertat. H. FINK, Techn. Hochschule Stuttgart 1958 und 1960.

1) XXV. Mittell.: W. PFLEIDERER, Z. Naturforsch., im Druck.

2) R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **544**, 182 [1940].

3) H. S. FORREST, Sektionshauptvortrag auf dem XVII. Internationalen Kongress für Reine und Angewandte Chemie vom 30. 8. — 6. 9. 1959 in München; F. WEYGAND, H. SIMON, G. DAHMS, M. WALDSCHMIDT, H. J. SCHLIEP und H. WACKER, Angew. Chem. **73**, 402 [1961].

4) A. BENDICH, J. TINKER und G. B. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3112 [1948].

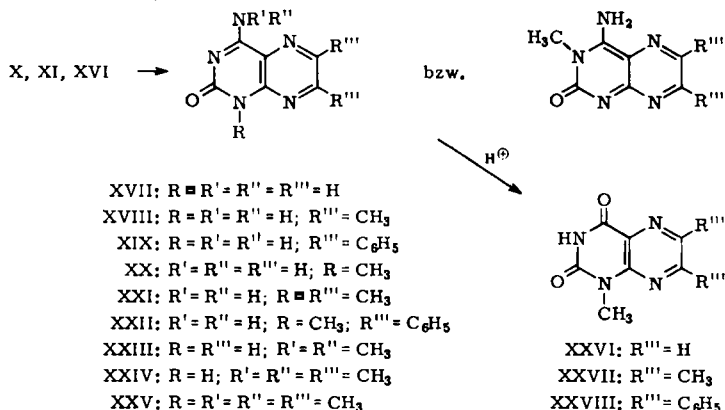
5) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2272 [1957].

6) H. WIELAND und R. LIEBIG, Liebigs Ann. Chem. **555**, 146 [1944].

alkalischer Lösung erhalten. Zur Darstellung des 4.5.6-Triamino-2-oxo-3-methyl-dihydropyrimidins (XI) gingen wir von I⁴⁾ aus, das sich nur unter ganz bestimmten Reaktionsbedingungen mit Dimethylsulfat/Alkali in das 3-Methyl-Derivat II überführen ließ. Die Nitrosierung mit HNO_2 lieferte erwartungsgemäß die 5-Nitroso-Verbindung IV, aus der nach Dithionit-Reduktion XI in Form seines Sulfates erhalten wurde.

Analog waren aus den Nitrosoverbindungen V–VIII⁷⁾ auch das 6-Methylamino-(XII), 6-[2-Hydroxy-äthylamino]- (XIII), 6-Anilino- (XIV) und 6-Benzylamino-4.5-diamino-2-oxo-dihydropyrimidin (XV) zugänglich, während sich für die Darstellung des entsprechenden 6-Dimethylamino-Derivates XVI die reduktive Formylierung von IX mit Zinkstaub/Ameisensäure zum 4-Amino-6-dimethylamino-5-formyl-amino-2-oxo-dihydropyrimidin und dessen anschließende Spaltung in methanolischer Salzsäure als vorteilhaft erwies.

Der erfolgreiche Verlauf der Kondensation der 4.5-Diamino-pyrimidine X–XVI mit Glyoxal, Diacetyl bzw. Benzil ist dadurch gekennzeichnet, daß nur in schwach saurem, neutralem oder schwach alkalischem Medium die Reaktion zu den gewünschten Isopterinen abläuft, während stärker saures Milieu in Übereinstimmung mit früheren Befunden⁸⁾ unter gleichzeitiger Hydrolyse der 4-Aminogruppe die entsprechenden Lumazin-Derivate entstehen läßt.



Bei dem von J. W. DALY und V. E. CHRISTENSEN⁹⁾ durch Kondensation von 4.5.6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat und Diacetyl erhaltenen Produkt handelt es sich daher nicht um das 4-Amino-2-oxo-6.7-dimethyl-dihydropteridin (XVIII), sondern, wie die Nacharbeitung ergab, um das 2.4-Dioxo-6.7-dimethyl-tetrahydropteridin (6.7-Dimethyl-lumazin). Während die Umsetzungen von X bzw. XVI mit symmetrischen 1.2-Dicarbonyl-Verbindungen auf Grund der Beweglichkeit des aciden H-Atoms der Lactamgruppierung bzw. der Disubstitution einer Aminogruppe durch einen eindeutigen Reaktionsverlauf gekennzeichnet sind, läßt XI das Auftreten von

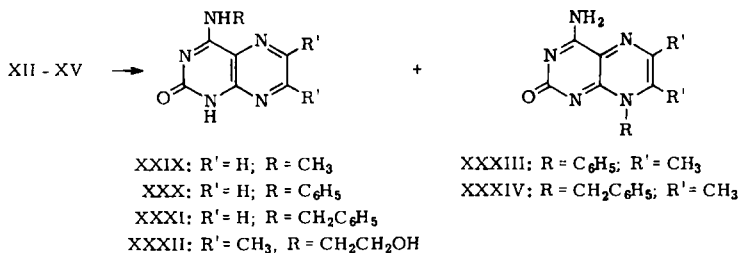
⁷⁾ W. PFLEIDERER und H. FINK, Liebigs Ann. Chem. **657**, 149 [1962].

⁸⁾ E. C. TAYLOR und C. K. CAIN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 2538 [1949].

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **78**, 225 [1956].

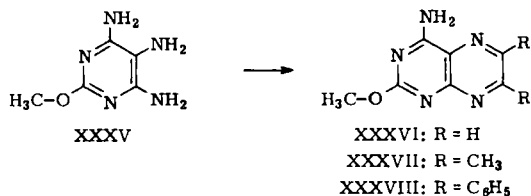
jeweils zwei Isomeren, den 1-Methyl- und 3-Methyl-4-amino-2-oxo-dihydropteridinen erwarten. Interessanterweise treten mit Glyoxal, Diacetyl und Benzil jedoch nur die 4- und 5-Amino-Gruppen in Reaktion, so daß ausschließlich die 4-Amino-2-oxo-1-methyl-dihydropteridine XX–XXII gebildet werden. Ihre Konstitutionen sind durch saure Hydrolyse zu den entsprechenden 1-Methyl-lumazinen XXVI–XXVIII und deren Identität mit authentischen Substanzen eindeutig festgelegt.

Bei den Kondensationen der 4.5-Diamino-pyrimidin-Derivate XII–XV mit Glyoxal bzw. Diacetyl resultierten erwartungsgemäß Isomerengemische, bestehend aus den 4-Alkyl- bzw. 4-Arylamino-2-oxo- und den 8-Alkyl- bzw. 8-Aryl-4-amino-2-oxo-dihydropteridinen.



Obwohl der Nachweis über das jeweilige Vorliegen beider Isomeren papierchromatographisch durch das unterschiedliche Fluoreszenzverhalten sehr leicht zu erbringen war, ist es uns in keinem Falle gelungen, aus einer dieser Umsetzungen gleichzeitig beide Isomeren in reiner Form zu isolieren. Die 4-Alkylamino- bzw. 4-Arylamino-2-oxo-dihydropteridine, die hauptsächlich aus den Kondensationen mit Glyoxal resultieren, zeichnen sich durch blaue Fluoreszenz aus, während den 8-Alkyl- bzw. 8-Aryl-4-amino-2-oxo-dihydropteridinen, denen ein gekreuzt konjugiertes π -Elektronensystem zugrunde liegt, eine intensive gelbe bis gelbgrüne Fluoreszenz zu eigen ist.

Die für die Strukturuntersuchungen der Isopterine benötigten 4-Amino-2-methoxypteridine XXXVI–XXXVIII wurden aus 4.5.6-Triamino-2-methoxy-pyrimidin (XXXV) mit Glyoxal¹⁰⁾, Diacetyl und Benzil in alkoholischer Lösung dargestellt.

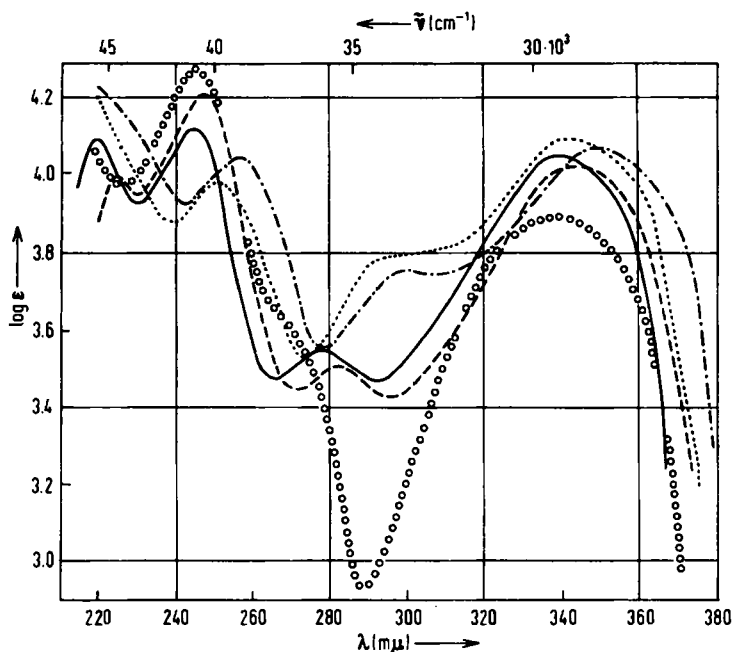


Das 4-Dimethylamino-2-oxo-1.6.7-trimethyl-dihydropteridin (XXV) schließlich war durch Methylierung von XXIV zugänglich geworden. Die Reinheit der neudargestellten Pteridine wurde durch papierchromatographische Untersuchungen sichergestellt (Tab. 1).

¹⁰⁾ R. M. EVANS, P. G. JONES, P. J. PALMER und F. F. STEVENS, J. chem. Soc. [London] 1956, 4106.

Die Frage nach der vorherrschenden tautomeren Form der Isopterine, die schon von D. J. BROWN und N. W. JACOBSEN¹¹⁾ angeschnitten wurde, kann jetzt beantwortet werden.

Aus dem Spektrenvergleich der Neutrale Moleküle des 6,7-Dimethyl-isopterin XVIII mit XXI, XXIV, XXV und XXXVII geht eindeutig hervor, daß die 2-Hydroxygruppe in der Lactamform vorliegt, während sich über die Natur der 4-Aminogruppe nicht unmittelbar etwas aussagen läßt.



UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von XVIII (pH 7.0) —, XXI (pH 6.0) ----, XXIV (pH 7.0) ·····, XXV (pH 7.0) -·-·- und XXXVII (pH 7.0) ○○○○○.

Bezieht man in die Betrachtungen jedoch die auf spektrophotometrischem Wege bestimmten basischen pK_a -Werte mit ein (Tab. 2), so wird aus der guten Übereinstimmung offenkundig, daß trotz des teilweise verschiedenartigen Kurvenverlaufes von XVIII und XXIV und des Fehlens des 2-Oxo-4-imino-1.3.6.7-tetramethyl-tetrahydropteridins (als Modellschubstanz der reinen Imino-dihydro-Form) tatsächlich eine echte exocyclische Aminogruppe existieren muß. Zur 4-Amino-2-oxo-dihydro-Struktur führt auch die Überlegung, daß die Imino-Tautomeren^{11,12)} ungewöhnlich starke Basen darstellen, die bei gleichzeitiger Anwesenheit einer aciden Lactamgruppierung keine Existenzberechtigung besitzen. Die innermolekulare Neutralisation kommt dann der Ausbildung der Amino-Form gleich.

¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 1961, 4413.

¹²⁾ D. J. BROWN und N. W. JACOBSEN, J. chem. Soc. [London] 1960, 1978.

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Isopteren und Lumazinen.

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlängen 254 m μ bzw. 365 m μ beobachtet man folgende Fluoreszenzfarben: DB = Dunkelblau, B = Blau, B_L = Blauleuchtend, V = Violett, BG = Blaugrau, GR = Grau, GL = gelblich und G = Gelb

	n-Butanol/Sn Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH ₃ (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl	
	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ
XVII	0.26	DB	DB	DB	DB	DB	0.50	DB
XVIII	0.45	DB	V	DB	B	B	0.49	B
XIX	0.90	BG	BG	BG	BG	BG	0.16	B
XX	0.50	DB	DB	DB	DB	DB	0.57	DB
XXI	0.63	B	B	B	B	B	0.59	B
XXII	0.92	BG	BG	BG	BG	BG	0.13	BG
XXIII	0.56	DB	DB	DB	DB	DB	0.62	DB
XXIV	0.69	DB	DB	DB	DB	DB	0.66	DB
XXV	0.87	DB	DB	DB	DB	DB	0.60	DB
XXVII	0.63	DB	B	DB	DB	DB	0.61	DB
XXVIII	0.87	B _L	B _L	BG	BG	BG	0.24	BG
XXIX	0.42	B	B	B	B	B	0.60	B

Tab. 1 (Fortsetzung)

XXX	0.64	GL	GL	0.59	GL	GL	0.28	GL	GL	0.31	GL	GL
XXXI	0.75	B	B	0.74	B	B	0.53	B	B	0.64	B	B
XXXII	0.51	B	B	0.57	B	B	0.58	B	B	0.68	B	B
XXXIII	0.38	G	G	*)			0.38	G	G	0.52	G	G
XXXIV	*)			*)			0.53	G	G	0.53	G	G
XXXVI	0.60	DB	DB	0.61	DB	DB	0.44	DB	DB	0.50	DB	DB
XXXVII	0.74	BG	BG	0.68	B	BG	0.40	B	B	0.43	DB	DB
XXXVIII	0.89	BG	BG	0.79	BG	BG	0.12	BG	BG	0.11	BG	BG
2,4-Dioxo-6,7-dimethyl- tetrahydropteridin	0.44	GR	GL	0.32	GR	GR	0.53	GR	BG	0.54	GR	GR
2,4-Dioxo-3,6,7-trimethyl- tetrahydropteridin	0.66	GR	GL	0.45	GR	GL	0.65	GR	BG	0.66	GR	GR
2,4-Dioxo-6,7-diphenyl- tetrahydropteridin	0.81	BG	B	0.62	BG	BG	0.22	GR	BG	0.29	BG	GR
2,4-Dioxo-3-methyl-6,7-di- phenyl-tetrahydropteridin	0.91	BG	BG	0.71	BG	GR	0.27	GR	GR	0.34	BG	BG
Vergleichssubstanz: 7-Hydroxy-2,4-dioxo-1,3,6- trimethyl-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B

*) Zersetzung während der Chromatographie.

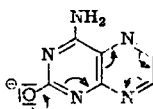
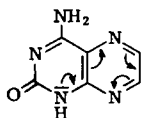
Tab. 2. Physikalische Daten von 4-Amino-2-oxo-dihydropteridinen

	pK-Werte in Wasser (20°)	Streuung	UV-Absorptionsspektren			pH-Wert	Molekular- Molekularit
			λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$			
4-Amino-2-oxo-dihydropteridin (XVII)	3.05 10.24	± 0.08 ± 0.05	205 235 240 286 337 221 256 373	4.22 4.07 4.06 3.61 3.94 4.04 4.30	3.91 3.82	1.0 7.0 13.0	Kation + Neutralm. 0 Monoanion -
4-Amino-2-oxo-6,7-dimethyl- dihydropteridin (XVIII)	3.41 10.53	± 0.04 ± 0.03	215 [250] 220 245 279 340 227 255 369	4.31 [3.90] 4.10 4.13 3.55 4.06 4.15 4.33	3.39 3.93	1.0 7.0 13.0	+ 0 -
4-Amino-2-oxo-1-methyl- dihydropteridin (XX)	2.79	± 0.05	205 239 342 245 287 344	4.21 4.14 4.18 3.60 3.93	3.91	0.0 5.3	+ 0
4-Amino-2-oxo-1,6,7-trimethyl- dihydropteridin (XXI)	3.38	± 0.03	217 [231][253] 343 224 247 283 345	4.24 [3.93][4.13] 3.94 4.00 4.22 3.51 4.03	3.94 4.03	1.0 6.0	+ 0
4-Dimethylamino-2-oxo- dihydropteridin (XXIII)	2.72 10.43	± 0.09 ± 0.09	247 336 248 [307] 342 225 266 [319] 382	4.05 3.86 [3.82] 3.99 4.20 4.15 [3.41]	3.98 3.90	0.0 7.0 14.0	+ 0 -
4-Dimethylamino-2-oxo-6,7-dimethyl- dihydropteridin (XXIV)	3.26 10.58	± 0.06 ± 0.09	250 340 252 [302] 343 233 268 314 380	4.06 3.97 [3.79] 4.09 4.22 4.21 3.41	4.10 3.98	0.0 7.0 14.0	+ 0 -
4-Dimethylamino-2-oxo-1,6,7- trimethyl-dihydropteridin (XXV)	3.28	± 0.07	223 252 346 257 300 350	4.22 4.10 4.05 3.75 4.07	4.09	0.0 7.0	+ 0

Tab. 2 (Fortsetzung)

4-Amino-2-methoxy-pteridin (XXXVI)	3.25	± 0.07	234 [262] 329 245 [272] 340	4.08 [3.59] 3.97 4.24 [3.47] 3.81	0.0 7.0	+	0
4-Amino-2-methoxy-6,7-dimethyl- pteridin (XXXVII)	3.56	± 0.03	234 [261] 330 343 245 [270] 340	4.21 [3.64] 4.09 4.02 4.29 [3.60] 3.90	0.0 7.0	+	0
4-Methylamino-2-oxo- dihydropteridin (XXIX)	2.62 11.79	± 0.09 ± 0.05	242 336 245 290 340 223 262 300 377	4.07 3.98 3.97 3.68 3.99 4.08 4.26 3.22 3.89	0.0 6.0 14.0	+	0
4-Anilino-2-oxo-dihydropteridin (XXX)	1.76 11.49	± 0.08 ± 0.03	[239] 343 233 [316] 345 240 267 [321] 388	[3.99] 4.08 4.15 [3.87] 4.10 4.33 4.10 [3.50] 4.05	0.0 5.0 14.0	+	0
4-Benzylamino-2-oxo-dihydropteridin (XXXI)	2.04 12.41	± 0.07 ± 0.07	241 339 244 [295] 340 227 261 302 378	4.10 4.03 4.00 [3.74] 4.04 4.16 4.26 3.35 3.93	0.0 7.0 14.0	+	0
4-[2-Hydroxy-äthylamino]-2-oxo- 6,7-dimethyl-dihydropteridin (XXXII)	2.71 11.19	± 0.06 ± 0.09	245 341 247 283 342 229 260 375	4.05 4.11 4.07 3.40 4.11 4.16 4.28 3.98	0.0 7.0 14.0	+	0
4-Amino-2-oxo-6,7-dimethyl- 8-phenyl-dihydropteridin (XXXIII)	4.89	± 0.07	232 265 284 [310] 421 246 273 313 424	3.92 4.06 4.07 [3.74] 3.92 4.08 3.92 4.09 3.52	1.0 7.0	+	0
4-Amino-2-oxo-6,7-dimethyl- 8-benzyl-dihydropteridin (XXXIV)	5.05 11.44		231 263 [278] 417 251 [267] 320 425 227 307 367	3.98 4.11 [4.00] 4.08 4.18 [4.05] 4.17 3.75 4.37 4.21 3.93	0.0 8.0 14.0	+	0

Aus der Tatsache, daß beim Übergang zu den Kationen, die am N-3-Atom protoniert sein dürften, keine entscheidende Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande beobachtet wird und der Ersatz der 4-Amino- durch die stärker elektronenliefernde Dimethylamino-Gruppe in den Neutralmolekülen nur von einer unwesentlichen Bathochromie begleitet ist, darf man schließen, daß für das optische Verhalten der Verbindungen dieser Reihe die 4-Amino-Substituenten nur von untergeordneter Bedeutung sind. Der für die UV-Absorption verantwortliche Chromophor wird daher sehr wahrscheinlich von der Lactamgruppierung einerseits und dem N-Atom 8 andererseits begrenzt.



Im Anion ist er erwartungsgemäß besonders begünstigt, wie dies ja auch durch die starke bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande deutlich zum Ausdruck kommt.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Unser besonderer Dank gilt ferner der chem.-techn. Assistentin Fr. I. FINK für die Bestimmung der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4.6-Diamino-2-oxo-dihydropyrimidin (I): 21 g 4.6-Diamino-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat⁴⁾ werden unter Erwärmen in 600 ccm 1 n NaOH gelöst. In die heiße Lösung läßt man 30 ccm Eisessig tropfen. Es scheidet sich die freie Base ab, die jedoch noch nicht ganz rein ist. Man wiederholt den Prozeß und saugt das Produkt nach mehreren Stdn. ab. Ausb. 13 g farblose Schuppen, Schmp. > 360° (Lit.¹³⁾; Schmp. > 347°).

$C_4H_6N_4O$ (126.1) Ber. C 38.09 H 4.80 N 44.43 Gef. C 37.98 H 4.69 N 44.56

4.6-Diamino-2-oxo-3-methyl-dihydropyrimidin (II): 19 g 4.6-Diamino-2-oxo-dihydropyrimidin-sulfat⁴⁾ werden mit 160 ccm 2.5 n NaOH versetzt, auf 60° erwärmt und dann von wenig Ungelöstem abfiltriert. Man läßt etwas abkühlen und methyliert unter intensivem Rühren durch sehr langsames Zutropfen von 25 ccm Dimethylsulfat (innerhalb von 3 Stdn.) bei 40° Wasserbadtemperatur. Anschließend wird noch 1 Stde. bei 40° gerührt, von eventuell abgeschiedenem Niederschlag abgesaugt und das Filtrat mit Essigsäure auf pH 6 gebracht. Man kühlt über Nacht im Eisschrank, saugt das Sulfat von II ab und kristallisiert aus 400 ccm Wasser um. Ausb. 12 g farblose Nadeln, Schmp. 324—327° (Zers.).

$C_5H_8N_4O \cdot \frac{1}{2} H_2SO_4$ (189.2) Ber. C 31.74 H 4.80 S 8.47 Gef. C 31.73 H 4.80 S 8.55

5-Nitroso-4.6-diamino-2-oxo-dihydropyrimidin (III)⁴⁾: 15 g I-Sulfat werden in 2 l kochendem Wasser gelöst. Man läßt 9 g Natriumnitrit in 150 ccm Wasser zutropfen, gibt nach 5 Min. 2 kg zerstoßenes Eis zu und saugt nach mehreren Stdn. den roten Niederschlag ab. Ausb. 12 g, Schmp. ~300° (Zers.).

¹³⁾ H. C. WHEELER und G. S. JAMIESON, Amer. chem. J. 32, 349 [1904].

5-Nitroso-4,6-diamino-2-oxo-3-methyl-dihydropyrimidin (IV): 10 g *II* werden in 500 ccm Wasser unter Zugabe von 5 ccm Eisessig gelöst. Man erhitzt zum Sieden, nimmt die Flamme weg und läßt 8 g *Natriumnitrit* in 20 ccm Wasser zutropfen. Nach 2–3 Min. gibt man 500 g Eis zu und saugt nach mehreren Stdn. den rotvioletten Niederschlag ab. Ausb. 7 g, Schmp. 320° (Zers.).

$C_5H_7N_5O_2$ (169.1) Ber. C 35.50 H 4.17 N 41.41 Gef. C 35.49 H 4.14 N 42.25

*4,5,6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidin (X)*⁵⁾: 5.0 g *III* werden in 125 ccm $n/2$ NaOH bei 40° im Wasserbad gelöst. Man gibt *Natriumdithionit* in kleinen Portionen zu, bis die Farbe von Braunrot nach Gelbgrün umschlägt. Das pH der Lösung sinkt, die freie Base scheidet sich ab und wird aus Wasser (dem man eine Spatelspitze *Natriumdithionit* zusetzt) umkristallisiert. Ausb. 3.5 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. >360°.

$C_4H_7N_5O$ (141.1) Ber. C 34.04 H 5.00 N 49.62 Gef. C 33.97 H 4.72 N 49.93

4,5,6-Triamino-2-oxo-3-methyl-dihydropyrimidin (XI): 5.0 g *IV* werden bei 40° in 100 ccm $n/2$ NaOH gelöst. Man filtriert von wenig Ungelöstem ab und versetzt bei 40° portionsweise mit *Natriumdithionit*, bis Farbumschlag von Braunrot nach Gelbgrün eintritt. Man läßt abkühlen, saugt nach mehreren Stdn. ab und kristallisiert aus der 10fachen Menge 0.5 nH_2SO_4 um (Aktivkohle). Beim Abkühlen scheidet sich *XI* in Form seines Sulfates ab. Ausb. 3.6 g farblose Nadeln, Schmp. >360°. Ab 330° tritt unter leichtem Sintern Dunkelfärbung ein.

$C_5H_9N_5O \cdot H_2SO_4$ (253.2) Ber. C 23.71 H 4.38 S 12.66 Gef. C 23.49 H 4.31 S 12.60

4,5-Diamino-6-methylamino-2-oxo-dihydropyrimidin (XII): 20.0 g *V*⁷⁾ werden in 250 ccm $n/2$ NaOH gelöst und bei 40–50° durch portionsweise Zugabe von *Natriumdithionit* reduziert. Das Ende der Reduktion erkennt man am Farbumschlag der Lösung von Rot nach Gelbgrün. Das pH sinkt auf 5–6 ab. Man läßt einige Zeit stehen, saugt ab, schlämmt die getrocknete Substanz (18.5 g) anschließend in 200 ccm Methanol auf und kocht unter Einleiten von *HCl* und Rühren 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 16.8 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 303–304°.

$C_5H_9N_5O \cdot 2 HCl$ (228.1) Ber. C 26.33 H 4.86 N 30.71 Gef. C 25.90 H 5.08 N 30.64

Freie Base: 0.5 g des *Dihydrochlorids* in 10 ccm Wasser werden durch tropfenweise Zugabe von verd. *Ammoniak* (1:3) neutralisiert. Der entstehende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.3 g, Schmp. 206–210° (Zers., bei raschem Erhitzen).

$C_5H_9N_5O$ (155.2) Ber. N 45.14 Gef. N 44.89

4,5-Diamino-6-[2-hydroxy-äthylamino]-2-oxo-dihydropyrimidin (XIII): 41 g *VI*⁷⁾ werden in 550 ccm $n/2$ NaOH gelöst und die orangerote Lösung bei 60° durch portionsweise Zugabe von 75 g *Natriumdithionit* reduziert. Nach Farbumschlag läßt man abkühlen und saugt ab. Zur Überführung in das Sulfat wird aus 1100 ccm 1 $n H_2SO_4$ mit Aktivkohle umkristallisiert. Nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 21 g farblose Kristalle, Schmp. 200–201° (Zers.).

$C_6H_{11}N_5O_2 \cdot H_2SO_4$ (283.3) Ber. C 25.44 H 4.63 N 24.72 Gef. C 25.53 H 4.64 N 24.67

4,5-Diamino-6-anilino-2-oxo-dihydropyrimidin (XIV): 32 g *VII*⁷⁾ werden unter Erwärmen in 450 ccm $n/2$ NaOH gelöst und bei 50–60° durch portionsweise Zugabe von 75 g *Natriumdithionit* reduziert. Die Farbe schlägt von Braunrot nach Hellgrau um und das pH sinkt auf 5–6. Man kühlt einige Stdn., saugt ab und kristallisiert aus 1200 ccm 1 $n H_2SO_4$ um, indem man einige Min. mit Aktivkohle unter Rückfluß kocht. Man kühlt über Nacht im Eis-

schränk, sammelt den Niederschlag und trocknet nach Waschen bei 130°. Ausb. 36 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 236—239° (Zers.).

$C_{10}H_{11}N_5O \cdot H_2SO_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (324.3) Ber. C 37.03 H 4.35 N 21.60 H_2O 2.78
Gef. C 37.19 H 4.15 N 21.04 H_2O 2.02

4,5-Diamino-6-benzylamino-2-oxo-dihydropyrimidin (XV): 50 g VIII⁷⁾ werden in 600 ccm Wasser und 400 ccm 2*n* NaOH gelöst. Unter Rühren gibt man bei 60° portionsweise 125 g *Natriumdithionit* zu. Die Farbe schlägt um, aus der hellgrünen Lösung scheidet sich eine farblose Substanz ab. Man läßt abkühlen, saugt ab und kocht einige Minuten mit 1500 ccm 1*n* H_2SO_4 mit Aktivkohle unter Rückfluß. Nach Filtrieren wird mehrere Stdn. gekühlt, wobei sich das Sulfat in glitzernden Kristallen abscheidet. Ausb. 46 g, Schmp. 205—207°. Bei etwa 175° wird das Kristallwasser abgegeben.

$C_{11}H_{13}N_5O \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$ (347.4) Ber. C 38.03 H 4.93 N 20.16
Gef. C 37.96 H 4.73 N 20.18

4-Amino-6-dimethylamino-5-formylamino-2-oxo-dihydropyrimidin: 20 g IX⁷⁾ werden in 200 ccm *Ameisensäure* gelöst und unter Erwärmen durch portionsweise Zugabe von 20 g Zinkstaub reduziert. Nach Entfärben der Lösung wird noch 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert heiß vom Ungelösten ab, verdampft i. Vak. zur Trockne, löst in wenig heißem Wasser und neutralisiert mit Natronlauge. Man kühlt mehrere Stdn. im Eisbad, saugt ab und kristallisiert 2mal aus 300 ccm Wasser mit Aktivkohle um. Ausb. 17 g farblose verfilzte Nadeln, Schmp. >360° (ab 300° Dunkelfärbung).

$C_7H_{11}N_5O_2$ (197.2) Ber. C 42.63 H 5.62 N 35.52 Gef. C 42.52 H 5.77 N 35.25

4,5-Diamino-6-dimethylamino-2-oxo-dihydropyrimidin (XVI): 16 g vorstehender Verbindung werden in 250 ccm Methanol suspendiert und unter Einleiten von *HCl* 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man saugt nach Abkühlen ab, wäscht mit Äther und trocknet. Ausb. 18 g farblose Kristalle, Schmp. 211—213° (Zers.).

$C_6H_{11}N_5O \cdot 2HCl$ (242.1) Ber. Cl 29.29 Gef. Cl 29.83

Beim Umkristallisieren des *Dihydrochlorids* aus Äthanol (mit wenig Wasser) wird das *Monohydrochlorid* erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 258° (Sintern ab 240°).

$C_6H_{11}N_5O \cdot HCl$ (205.7) Ber. C 35.04 H 5.88 Cl 17.25 Gef. C 34.74 H 5.87 Cl 17.08

4-Amino-2-oxo-dihydropteridin (XVII)^{8,14)}: Eine Lösung von 0.90 g **4,5,6-Triamino-2-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid**⁵⁾ (entspr. X) in 25 ccm Wasser wird mit verd. Natronlauge auf pH 5 gebracht, 1.50 g *Glyoxalhydrogensulfid-natrium* zugegeben, kurz aufgeköcht, pH 9 eingestellt und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird mit Essigsäure neutralisiert, gekühlt, der Niederschlag gesammelt, das Rohprodukt zunächst aus *n/2* NaOH und 50-proz. Essigsäure umgefällt und aus 550 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.45 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. > 360°.

4-Amino-2-oxo-6,7-dimethyl-dihydropteridin (XVIII)¹¹⁾: Zur Aufschlammung von 0.7 g X in 35 ccm Wasser gibt man 1 ccm Eisessig, erhitzt zum Sieden und setzt 1 ccm *Diacetyl* zu. Es scheidet sich bald ein dicker Brei ab, der nach 1stdg. Rückflußkochen gesammelt, aus 450 ccm Wasser (mit A-Kohle) umkristallisiert und bei 100° getrocknet wird. Ausb. 0.7 g, Schmp. > 360°.

$C_8H_9N_5O \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (200.2) Ber. C 48.00 H 5.03 N 34.98 H_2O 4.50
Gef. C 48.07 H 5.06 N 34.57 H_2O 4.45

¹⁴⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] 1952, 4219.

*4-Amino-2-oxo-6.7-diphenyl-dihydropteridin (XIX)*⁸⁾: 1.1 g *X-Hydrochlorid* werden in 20 ccm Wasser gelöst und mit Natronlauge auf pH 6 gebracht. Zur siedenden Lösung setzt man 1.3 g *Benzil* in 20 ccm Äthanol zu und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird abgesaugt und zur Entfernung von überschüss. *Benzil* gut mit Äther gewaschen. Aus Dimethylformamid/Wasser (1:1) kommen 0.9 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 336—338° (Zers.).

$C_{18}H_{13}N_5O$ (315.3) Ber. N 22.21 Gef. N 22.22

*4-Amino-2-oxo-1-methyl-dihydropteridin (XX)*¹¹⁾: 1.1 g *XI-Sulfat* in 25 ccm Wasser werden mit Lauge auf pH 5 gebracht und mit 1.5 g *Glyoxalhydrogensulfid-natrium* versetzt. Es wird zum Sieden aufgekocht, pH 9 eingestellt, noch 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, mit Essigsäure neutralisiert, gekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Aus 100 ccm Wasser gewinnt man 0.4 g farblose Nadeln, Schmp. 328—330° (Zers.) (Lit.¹¹⁾: 324—325° (Zers.).

$C_7H_7N_5O$ (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.96 H 4.03 N 39.83

*4-Amino-2-oxo-1.6.7-trimethyl-dihydropteridin (XXI)*¹¹⁾: 1.0 g *XI-Sulfat* in 30 ccm Wasser wird mit 2n NaOH neutralisiert und mit 2 ccm Eisessig und 2.0 g Natriumacetat versetzt. Man erhitzt zum Sieden, gibt 1 ccm *Diacetyl* zu und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Nach 15 Min. beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Nach beendeter Reaktion läßt man abkühlen und kristallisiert den Niederschlag aus 250 ccm Wasser um. Getrocknet wird bei 120° über P_2O_5 . Ausb. 0.5 g farblose Kristalle, Schmp. 308—310° (Zers.) (Lit.¹¹⁾: 314—316°).

$C_9H_{11}N_5O$ (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.18 H 5.57 N 33.45

4-Amino-2-oxo-1-methyl-6.7-diphenyl-dihydropteridin (XXII): 1.3 g *XI-Sulfat* in 15 ccm Wasser werden mit 2n NaOH neutralisiert und mit 1 ccm Eisessig schwach angesäuert. Man erhitzt zum Sieden, gibt 1.3 g *Benzil* in 15 ccm Äthanol zu und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Dimethylformamid/Wasser (1:1) umkristallisiert. Ausb. 0.6 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 340—342° (Zers.).

$C_{19}H_{15}N_5O$ (329.4) Ber. C 69.29 H 4.59 N 21.27 Gef. C 68.56 H 4.54 N 21.39

4-Dimethylamino-2-oxo-dihydropteridin (XXIII): 4.5 g *XVI-Hydrochlorid* in 50 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert, mit 5.0 g 30-proz. *Glyoxal*-Lösung versetzt, 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, über Nacht stehengelassen und abgesaugt. Umkristallisieren aus 150 ccm Wasser (mit Aktivkohle) und Trocknen bei 100° über P_2O_5 liefert 2.6 g blaßgelbe Kristalle, Schmp. 304—305°.

$C_8H_9N_5O$ (191.2) Ber. C 50.25 H 4.74 N 36.63 Gef. C 50.78 H 5.33 N 36.86

4-Dimethylamino-6.7-dimethyl-2-oxo-dihydropteridin (XXIV): Wie vorstehend aus 4.5 g *XVI-Hydrochlorid* und 2.1 g *Diacetyl*. Aus 600 ccm Wasser kommen 3.2 g farblose Kristalle, Schmp. > 360°.

$C_{10}H_{13}N_5O$ (219.2) Ber. C 54.78 H 5.98 N 31.95 Gef. C 54.35 H 5.89 N 32.48

4-Dimethylamino-2-oxo-1.6.7-trimethyl-dihydropteridin (XXV): 1.1 g *XXIV* werden in 20 ccm Wasser unter Zugabe von 3.7 ccm 2n NaOH gelöst. Man methyliert bei 40° Wasserbadtemperatur unter intensivem Rühren durch langsames Zutropfen von 1 ccm *Dimethylsulfat*. Es wird noch 30 Min. bei 40° gehalten, mit Essigsäure neutralisiert, über Nacht im Eisschrank aufbewahrt, abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.7 g farblose Kristalle, Schmp. 209—211°.

$C_{11}H_{15}N_5O$ (233.3) Ber. C 56.63 H 6.48 N 30.03 Gef. C 56.04 H 6.37 N 30.45

2.4-Dioxo-1.6.7-trimethyl-tetrahydropteridin (XXVII)^{15,16)}: 0.10 g *4.5-Diamino-3-methyluracil-hydrochlorid* werden in 10 ccm Wasser heiß gelöst, 0.20 ccm *Diacetyl* zugegeben und

¹⁵⁾ F. SACHS und G. MEYERHEIM, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3957 [1908].

¹⁶⁾ W. V. CURRAM und R. B. ANGIER, J. Amer. chem. Soc. 80, 6095 [1958].

1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.05 g farblose Kristalle, Schmp. 340–342° (Zers.) (Lit.¹⁵): 328–330°).

*2-Methylmercapto-4-oxo-3,6,7-trimethyl-dihydropteridin*¹⁶): 18.6 g *4,5-Diamino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin* werden in 200 ccm Wasser gelöst und mit 2.5 ccm konz. Salzsäure versetzt. Man kocht auf und gibt 10 ccm *Diacetyl* zu. Nach 20 Min. Kochen unter Rückfluß läßt man abkühlen und stellt über Nacht in den Eisschrank. Der Niederschlag wird gesammelt und aus 150 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 15 g farblose Nadeln, Schmp. 187° (Lit.¹⁶): 184–187°).

$C_{10}H_{12}N_4OS$ (236.3) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 Gef. C 50.72 H 4.82 N 24.10

*2,4-Dioxo-3,6,7-trimethyl-tetrahydropteridin*¹⁶): 8.0 g vorstehender Verbindung werden in 100 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt auf ein kleines Vol. ein, saugt ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 3.5 g farblose Kristalle, Schmp. 271–272° (Lit.¹⁶): 268–270°).

$C_9H_{10}N_4O_2$ (206.2) Ber. C 52.42 H 4.89 N 27.17 Gef. C 52.20 H 4.84 N 27.63

2,4-Dioxo-1-methyl-6,7-diphenyl-tetrahydropteridin (*XXVIII*)^{17–19}): 0.2 g *4,5-Diamino-3-methyl-uracil* werden in 10 ccm Wasser unter Zugabe von 1 ccm 2*n* HCl gelöst, 0.4 g *Benzil* in 10 ccm Äthanol zugesetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es wird abgesaugt und aus 150 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.2 g, Schmp. 278–280° (Lit.¹⁹): 280°).

*2,4-Dioxo-3-methyl-6,7-diphenyl-tetrahydropteridin*¹⁹): 0.5 g *4,5-Diamino-1-methyl-uracil-hydrochlorid*⁵) in 20 ccm Wasser werden in der Siedehitze mit 1 g *Benzil* in 20 ccm Äthanol versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus 200 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.5 g farblose Nadeln, Schmp. 309–310° (Lit.¹⁹): 307°).

$C_{19}H_{14}N_4O_2$ (330.3) Ber. C 69.08 H 4.27 N 16.96 Gef. C 68.94 H 4.33 N 16.91

4-Methylamino-2-oxo-dihydropteridin (*XXIX*): 2.3 g *XII-Dihydrochlorid* in 50 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert und mit 2.6 g 30-proz. wäbr. *Glyoxal*-Lösung versetzt. Man erhitzt 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad, läßt über Nacht stehen und saugt ab. Zur Reinigung wird mehrmals aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g farblose Kristalle, Schmp. 317–320°.

$C_7H_7N_5O$ (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.74 H 3.99 N 39.00

4-Anilino-2-oxo-dihydropteridin (*XXX*): 5.0 g *XIV* in 120 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert, 4 g 30-proz. wäbr. *Glyoxal*-Lösung zugegeben und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der braune Niederschlag wird abgesaugt und mehrfach aus Methanol/Wasser (1:3) oder sehr viel Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 2.3 g blaßgelbe Nadelchen, Schmp. 296–298°.

$C_{12}H_9N_5O$ (239.2) Ber. C 60.24 H 3.79 N 29.28 Gef. C 60.25 H 3.90 N 29.03

4-Benzylamino-2-oxo-dihydropteridin (*XXXI*): 10.0 g *XV* in 400 ccm Wasser werden mit Natriumacetat gepuffert und mit 8.0 g 30-proz. wäbr. *Glyoxal* versetzt. Man erhitzt 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, saugt ab und kristallisiert mehrmals aus 75-proz. Äthanol mit Aktivkohle um. Getrocknet wird bei 130° über P_2O_5 . Ausb. 3.4 g gelbliche Kristalle, Schmp. 258–260°.

$C_{13}H_{11}N_5O$ (253.3) Ber. C 61.65 H 4.38 N 27.66 Gef. C 61.22 H 4.54 N 27.66

¹⁷) H. v. EULER, K. M. BRANDT und G. NEUMÜLLER, *Biochem. Z.* **281**, 206 [1935].

¹⁸) G. HENSEKE und H.-G. PATZWALDT, *Chem. Ber.* **89**, 2904 [1956].

¹⁹) W. R. BOON und G. BRATT, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 2159.

4-[2-Hydroxy-äthylamino]-2-oxo-6.7-dimethyl-dihydropteridin (XXXII): 5.0 g XIII, in 50 ccm Wasser gelöst, werden mit Natriumacetat gepuffert und nach Zugabe von 2.2 g Diacetyl 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab und kristallisiert aus 600 ccm Wasser mit Aktivkohle um. Ausb. 2.3 g farblose Kristalle, Schmp. ab 319° (Zers., bei raschem Erhitzen).

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 51.10 H 5.56 N 29.74

4-Amino-2-oxo-6.7-dimethyl-8-phenyl-dihydropteridin (XXXIII): 5.0 g XIV in 200 ccm Wasser werden mit Natriumacetat abgestumpft, mit 2.0 g Diacetyl versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und aus Dimethylformamid/Wasser (10:1) mit Aktivkohle mehrmals umkristallisiert. Nach Trocknen bei 120° über P_2O_5 2.1 g dunkelgelbe bis bräunliche Kristalle, Schmp. 306–308° (Zers., bei raschem Erhitzen).

$C_{14}H_{13}N_5O \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (276.3) Ber. C 60.85 H 5.11 N 25.36 H_2O 3.26

Gef. C 60.86 H 5.18 N 25.20 H_2O 3.94

4-Amino-2-oxo-6.7-dimethyl-8-benzyl-dihydropteridin (XXXIV): 3.3 g XV in 200 ccm Wasser werden mit Natriumacetat abgestumpft und mit 1.2 g Diacetyl versetzt. Nach 2stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad läßt man abkühlen, saugt ab und kristallisiert 2 mal aus je 400 ccm Methanol mit Aktivkohle um. Nach Trocknen bei 120° über P_2O_5 0.7 g bräunliche Kristalle, Schmp. 209–211° (Zers., bei raschem Erhitzen).

$C_{15}H_{15}N_5O$ (281.3) Ber. C 64.04 H 5.37 N 24.90 Gef. C 63.42 H 5.54 N 25.18

4-Amino-2-methoxy-6.7-dimethyl-pteridin (XXXVII): 2.0 g feingepulvertes 5-Nitro-4.6-diamino-2-methoxy-pyrimidin¹⁰⁾ werden in 250 ccm heißem Äthanol suspendiert. Man gibt eine Spatelspitze Raney-Nickel zu und hydriert mit Wasserstoff in der Schüttelente bei mäßig erhöhter Temperatur. Nach 2 Stdn. ist die ber. Menge H_2 aufgenommen. Man kocht auf, filtriert heiß und kocht den Katalysator nochmals mit 50 ccm Äthanol aus. Die vereinigten Filtrate werden auf etwa 40 ccm eingeengt, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und mit 1.2 g Diacetyl versetzt. Nach 1 stdg. Kochen auf dem siedenden Wasserbad wird zur Trockne eingeengt und dreimal aus Wasser mit Aktivkohlezusatz umkristallisiert. Ausb. 0.8 g farblose Kristalle, Schmp. 260–261° (Zers.).

$C_9H_{11}N_5O$ (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.04 H 5.37 N 34.68

4-Amino-2-methoxy-6.7-diphenyl-pteridin (XXXVIII): 1.0 g 5-Nitro-4.6-diamino-2-methoxy-pyrimidin wird wie vorstehend reduziert. Die alkoholische Lösung des 4.5.6-Triamino-2-methoxy-pyrimidins wird mit 1.4 g Benzil in 50 ccm Äthanol versetzt und 3½ Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert um, indem in heissem Dimethylformamid gelöst und langsam so viel Wasser zugegeben wird, bis eine leichte Trübung entsteht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, mit Äther gewaschen und dann der Prozeß wiederholt. Ausb. 0.7 g blaßgelbe Nadeln, Schmp. 228–229°.

$C_{19}H_{15}N_5O$ (329.4) Ber. C 69.28 H 4.59 N 21.27 Gef. C 69.09 H 4.70 N 21.40
