

DIETER SÖLL *) und WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, XXVIII¹⁾

Über die Synthese und Struktur von 4-Amino-6-hydroxy- und 4-Amino-7-hydroxy-pteridinen

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

(Eingegangen am 30. Mai 1963)

Die Kondensationen von 6-Amino-, 6-Methylamino- und 6-Dimethylamino-4,5-diamino-pyrimidin mit Glyoxyl- bzw. Brenztraubensäureester werden beschrieben. Die 4-Amino- bzw. 4-Alkylamino-6-hydroxy-pteridine werden sowohl in saurer, neutraler als auch alkalischer Lösung bevorzugt gebildet. Ein Weg, der die ausschließliche Bildung der 7-Hydroxy-Isomeren gewährleistet, konnte nicht gefunden werden. Die synthetisierten Pteridin-Derivate wurden durch pK-Werte und UV-Absorptionsspektren charakterisiert. Ihre zur Tautomerie befähigten Substituenten liegen überwiegend in Form von exocyclischen Amino- und Lactam-Gruppierungen vor.

Zur Synthese von 6- und 7-Hydroxy-pteridinen bedient man sich im allgemeinen der Kondensation von 4,5-Diamino-pyrimidinen mit α -Ketosäureestern. Die Unsymmetrische der beiden Reaktionskomponenten bringt es mit sich, daß in dieser Art von ISAY-Reaktion²⁾ die möglichen Isomeren unter normalen Bedingungen meist in Form von Gemischen anfallen. Die schon zu Beginn der synthetischen Arbeiten auf dem Pteridin Gebiet gewonnene Erkenntnis³⁾, daß das Isomerenverhältnis durch Variation des pH-Wertes der Reaktionslösung beeinflußt werden kann und der Befund⁴⁾, daß auch das eingesetzte 4,5-Diamino-pyrimidin-Derivat sowie die Carbonylkomponente für den Kondensationsverlauf von ausschlaggebender Bedeutung sein können, waren richtungweisend für spätere, mehr systematisch durchgeführte Untersuchungen⁵⁻¹⁶⁾.

*) Teil der Dissertation. D. SÖLL, Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

1) XXVII. Mitteil.: W. PFLEIDERER und H. FINK, Chem. Ber. **96**, 2964 [1963], vorstehend.

2) A. ALBERT, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **6**, Nr. 3, 225 [1952].

3) R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **548**, 284 [1941].

4) G. B. ELION, G. H. HITCHINGS und P. B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. **72**, 78 [1950].

5) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1620.

6) A. ALBERT und D. J. BROWN, J. chem. Soc. [London] **1953**, 74.

7) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2588 [1957].

8) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2604 [1957].

9) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2617 [1957].

10) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2624 [1957].

11) A. ALBERT, J. H. LISTER und C. PEDERSEN, J. chem. Soc. [London] **1956**, 4621.

12) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **92**, 3190 [1959].

13) W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. **94**, 1 [1961].

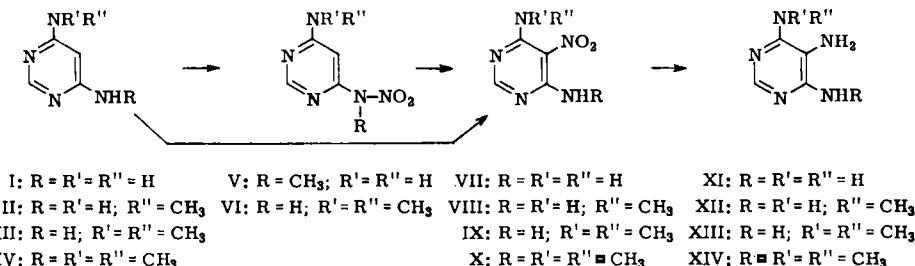
14) W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. **94**, 2708 [1961].

15) W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. **95**, 1591 [1962].

16) W. PFLEIDERER und K. DECKERT, Chem. Ber. **95**, 1597 [1962].

Das bis jetzt vorliegende Tatsachenmaterial lehrt, daß die Orientierungsregeln, die in alkalischem, neutralem und schwach saurem Medium die Bildung der 7-Hydroxypteridine fordern und mit zunehmender Acidität dann den 6-Hydroxy-Isomeren den Vorzug geben, allgemein gültig sind, zumal sich ihnen das 4,5-Diamino-pyrimidin⁵⁾ selbst sowie die in 2- bzw. 2- und 6-Stellung durch potentiell tautomere Gruppen substituierten Derivate^{5,7-11,13-16)} im Prinzip unterordnen. Die Ausnahmestellung, die das 4,5-Diamino-6-oxo-dihydropyrimidin^{6,12)} und sein 1-Methyl-Derivat¹²⁾ einnehmen, hat uns veranlaßt, als weitere in 2-Stellung unsubstituierte Vertreter das 4,5,6-Triamino-pyrimidin (XI) und einige seiner *N*-substituierten Abkömmlinge (XII-XIV) in ihrem Reaktionsverhalten gegenüber α -Ketosäuren zu untersuchen.

Für die Darstellung der Ausgangsverbindungen, mit Ausnahme von X schon literaturbekannt, erwies sich die Reduktion der entsprechenden 5-Nitro-Derivate am günstigsten. Diese haben wir nicht auf den bis jetzt bekannt gewordenen Wegen, sondern durch Nitrierung des 4-Amino-6-methylamino- (II), des 4-Amino-6-dimethylamino- (III) und des 4-Methylamino-6-dimethylamino-pyrimidins (IV) synthetisiert.



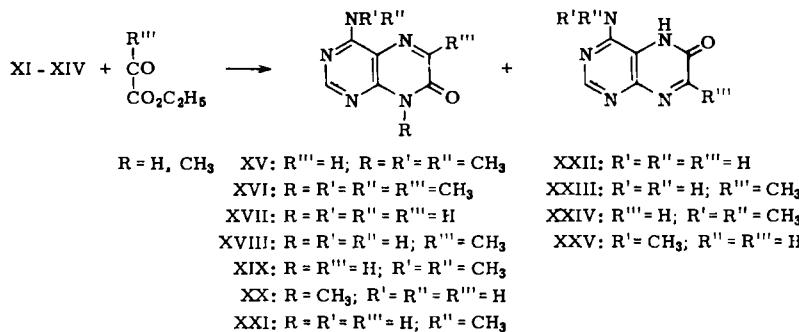
Während diese Reaktion mit 4,6-Diamino-pyrimidin (I) sehr glatt verläuft¹⁷⁾, bereitete die Einführung der Nitrogruppe in die 5-Stellung von II und III anfänglich gewisse Schwierigkeiten. Bei 0° lieferte II nicht das erwartete 5-Nitro-Derivat, sondern ein Nitramin, dem wir auf Grund der Feststellung, daß III erst bei 40° die Nitramin-Bildung (VI) zeigt, die Konstitution V zuschreiben.

Als Beweis für die Substitution an den Aminofunktionen kann die katalytische Reduktion der Nitramine mittels Raney-Nickel/H₂ zu den Ausgangsprodukten sowie die bei höherer Temperatur in konz. Schwefelsäure erfolgende, der FISCHER-HEPP-Umlagerung analoge Wanderung der Nitrogruppe in die 5-Stellung des Pyrimidins angesehen werden. Für die Direktnitrierung zu den gewünschten 5-Nitro-pyrimidinen erwies sich eine Temperatur von 70° am vorteilhaftesten. Unter diesen Bedingungen konnte auch das durch Umsetzung von 6-Chlor-4-methylamino-pyrimidin mit Dimethylamin erhaltenen 4-Methylamino-6-dimethylamino-pyrimidin (IV) trotz einer gewissen sterischen Hinderung durch die benachbarten Alkylaminogruppen in recht guter Ausbeute in X übergeführt werden. Die Reduktion zu den Amino-Derivaten XI-XIV bewerkstelligt man am vorteilhaftesten mit Raney-Nickel/Wasserstoff.

Den Ausgangspunkt der Kondensationsuntersuchungen bildete die Umsetzung des 5-Amino-4-methylamino-6-dimethylamino-pyrimidins (XIV) mit Glyoxyl- und Brenz-

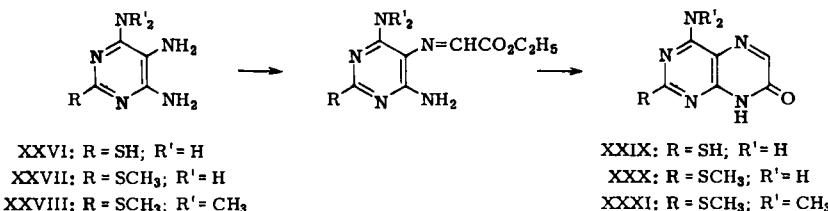
¹⁷⁾ D. J. BROWN, J. Soc. chem. Ind. [London] **69**, 355 [1960].

traubensäureester. In eindeutiger Reaktion resultierten das 8-Methyl- (XV) bzw. das 6,8-Dimethyl-4-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (XVI).



Die ersten Abweichungen vom normalen Reaktionsverhalten der 4,5-Diaminopyrimidine beobachteten wir bei den neutralen und alkalischen Kondensierungen von XI mit Glyoxyl- bzw. Brenztraubensäureester. Es wurde ein Isomerengemisch erhalten, dessen Zusammensetzung an 6-Hydroxy- (XXII bzw. XXIII) und 7-Hydroxy-Isomeren (XVII bzw. XVIII) etwa dem Verhältnis 3:1 entsprach und sich damit an die Befunde bei den analogen Umsetzungen des 4,5-Diamino-6-oxo-dihydropyrimidins^{6,12} anschließt. Eine Trennung der Isomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen Basizitäten und Löslichkeitseigenschaften, erfordert jedoch bis zur chromatographischen Reinheit noch mehrfache Umkristallisationen. In saurem Medium wird mit Glyoxylsäureester fast ausschließlich das 6-Hydroxy-pteridin XXII gebildet, schon nach einmaligem Umkristallisieren in guter Ausbeute rein erhältlich. Da auch XIII in den Kondensierungen ein entsprechendes Verhalten zeigt und immer mehr 6-Hydroxy- XXIV als 7-Hydroxy-pteridin XIX entstehen lässt, haben wir noch versucht, die nur in geringer Ausbeute und durch mühsame Reinigungsoperationen zugänglichen 7-Hydroxy-Isomeren auf einem anderen Wege darzustellen.

Ausgehend vom 2-Mercapto- (XXVI) und 2-Methylmercaptop-4,5,6-triaminopyrimidin (XXVII) sowie dem 4,5-Diamino-6-dimethylamino-2-methylmercaptopyrimidin (XXVIII) wurden zunächst mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal die Schiffsschen Basen dargestellt, die sich dann im Gegensatz zu obigen Beispielen, ohne vorherige Reinigung, durch Cyclisierung mit wäsr. Natriumhydrogencarbonatlösung in eindeutiger Reaktion in die 7-Hydroxy-pteridin-Derivate XXIX – XXXI überführen ließen.

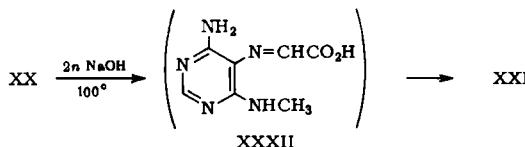


Bei Versuchen, diese Mercapto-pteridine mit Raney-Nickel zu entschwefeln, bereitete vor allem ihre geringe Löslichkeit in den meisten Solventien große Schwierig-

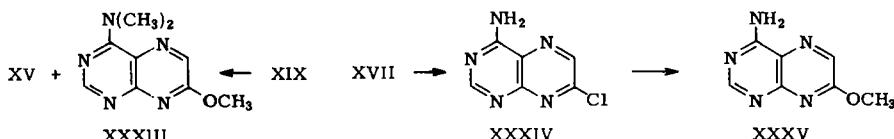
keiten. Das Arbeiten in wäßrig-alkalischem Medium, in dem infolge Salzbildung Lösung eintritt, brachte ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg: auch bei Verwendung von sorgfältig hergestelltem Raney-Nickel wird noch Aluminium gelöst, das sich vom Reaktionsprodukt nicht vollständig abtrennen ließ. Als bestes Lösungsmittel zur Durchführung der Reaktion erwies sich schließlich 2-Methoxy-äthanol, das jedoch nur für XXXI ausreichende Lösungseigenschaften besaß. Obwohl es uns auf diese Weise erstmals gelang, ein Pteridin-Derivat erfolgreich zu entschwefeln, läßt die nur 18-proz. Ausbeute an XIX erkennen, daß dieser Weg keine präparativen Vorteile gegenüber den oben beschriebenen Direktkondensationen bringt.

Am kompliziertesten gestaltete sich naturgemäß die Kondensation des 4,5-Diamino-6-methylamino-pyrimidins (XII) mit Glyoxylsäureester, da hierbei drei Isomere, nämlich XX, XXI und XXV als wahrscheinlichste Reaktionsprodukte zu erwarten sind. Sie treten sowohl bei saurer als auch bei alkalischer Direktkondensation im Gemisch auf, dessen Zusammensetzung sich (wie nach Auftrennung in die drei Komponenten festgestellt werden konnte) durch pH-Variation nicht wesentlich verändert läßt.

Die Resultate stehen dabei in Parallele zu den bisherigen Befunden, denn als Hauptprodukt wird wiederum das 6-Hydroxy-Isomere XXV gebildet. In guter Ausbeute tritt auch XX auf, während XXI nur in geringen Mengen isoliert wird. Seine mögliche Entstehung durch Umlagerung von XX konnten wir durch Blindversuche ausschließen. XX erwies sich unter den Kondensationsbedingungen als stabil und zeigte weder Ringspaltung noch Verseifung zum 4,7-Dioxo-8-methyl-tetrahydropteridin, das wir zu Vergleichszwecken aus 5-Amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin und Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal über die entsprechende Schiffsche Base darstellten. Gegenüber stärkerem Alkali ist XX in Analogie zu den N-8-substituierten 7-Oxo-dihydroisopterinen¹⁾ nicht beständig und erleidet die erwartete Umlagerung über das nicht faßbare 6-Amino-4-methylamino-5-carboxymethylenamino-pyrimidin (XXXII) in XXI. Dessen präparative Darstellung läßt sich auf diesem Wege in guter Ausbeute realisieren.



7-Methoxy-Derivate dieser Reihe konnten wir einmal durch Chlorierung von XVII mit $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ und Umsetzung des 7-Chlor-4-amino-pteridins (XXXIV) mit Methylat zum 4-Amino-7-methoxy-pteridin (XXXV) und zum andern durch Dimethylsulfat/



Alkali-Methylierung, die im Falle von XIX zu einem Gemisch von XV und 4-Dimethylamino-7-methoxy-pteridin (XXXIII) führte, erhalten. Sie unterscheiden sich

von den entsprechenden 7-Oxo-8-methyl-Isomeren vor allem durch bessere Löslichkeit in Wasser, Methanol und Äthanol sowie Hydrolysenempfindlichkeit gegenüber Alkalien. Kurzes Erwärmen mit 1*n* NaOH führt zu den 7-Hydroxy-Derivaten XVII und XIX zurück. Überraschend war die Tatsache, daß XXXIII und XXXV bei der Methoxylbestimmung zu niedrige Werte lieferten. Da auch diese Produkte nach eingehenden chromatographischen Untersuchungen (Tab. 1) als einheitlich und isomerenrein angesehen werden müssen, dürften die zu niedrig gefundenen Methoxyl-Werte auf teilweise Umlagerung der *O*-Methyl- in die *N*-Methyl-Derivate unter Einwirkung der Jodwasserstoffsäure zurückzuführen sein.

Tab. 1. *R*_F-Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen.

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge 365 m μ wurden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = Blau, HB = Hellblau, DB = Dunkelblau, GR = Grau, HGR = Hellgrau, BG = Blaugrau. D = Absorption

	n-Butanol/5 <i>n</i> Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH ₃ (2:1)		4-proz. Natrium- citrat		3-proz. NH ₄ Cl	
	<i>R</i> _F	Farbe	<i>R</i> _F	Farbe	<i>R</i> _F	Farbe	<i>R</i> _F	Farbe
XV	0.84	D	0.80	D	0.47	D	0.58	D
XVI	0.87	D	0.84	D	0.52	D	0.56	D
XVII	0.27	DB	0.31	DB	0.22	DB	0.29	DB
XXII	0.52	GR	0.33	HGR	0.25	B	0.38	HGR
XVIII	0.42	B	0.36	B	0.27	DB	0.35	DB
XXIII	0.44	HGR	0.38	B	0.23	DB	0.38	HGR
XIX	0.60	D	0.50	D	0.35	D	0.46	D
XXIV	0.71	GR	0.52	BG	0.34	GR	0.60	GR
XXIX	0.16	DB	0.25	DB	0.34	GR	0.20	DB
XXX	0.51	DB	0.38	DB	0.13	DB	0.14	DB
XXXI	0.82	GR	0.62	GR	0.22	GR	0.02	GR
XX	0.45	DB	0.55	DB	0.39	DB	0.41	DB
XXI	0.52	B	0.41	B	0.30	B	0.45	HB
XXV	0.58	GR	0.45	B	0.29	HB	0.42	B
4,7-Dioxo-8-methyl- tetrahydropteridin	0.27	DB	0.42	DB	0.52	B	0.63	DB
XXXIV	0.70	GR	0.79	GR	0.51	GR	0.53	GR
XXXV	0.64	B	0.75	DB	0.43	DB	0.47	DB
XXXIII	0.56	D	0.64	D	0.64	D	0.73	D
Vergleichssubstanz:								
7-Hydroxy-2,4-dioxo- 1,3,6-trimethyl- tetrahydropteridin	0.70	B	0.50	B	0.50	B	0.60	B

Eine noch bessere Charakterisierung der synthetisierten Pteridine ermöglichen die *pK*-Werte und UV-Absorptionsspektren (Tab. 2).

Schon der Vergleich der basischen *pK_a*-Werte gestattet eine sichere Unterscheidung zwischen den 6- und 7-Oxo-dihydropteridinen, da erstere auf Grund der fehlenden Mesomerie ihrer Lactam-Gruppierung mit dem Restmolekül die erwarteten basischen Eigenschaften besitzen. Noch ausgeprägter offenbarten sich die Unterschiede in den sauren *pK_a*-Werten. Während sie bei den 4-Amino- bzw. 4-Alkylamino-7-oxo-dihydropteridinen bei ungefähr 7.5 liegen, lassen sich bei den isomeren 6-Oxo-dihydroverbindungen mit den normalen Bestimmungsmethoden keine definierten

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Peridinen

	pK-Werte* in Wasser (20°)	Streuung	λ _{max} (mμ)	UV-Absorptionspektren log ε _{max}	pH-Wert	Molekülart
4-Amino-7-oxo-dihydropteridin (XVII)	2.27 7.52	±0.1 ±0.1	[245] 290 320 250 [290] 335	3.94] 4.07 3.96 4.02 [3.69] 3.96	0.0	Kation +
4-Amino-7-oxo-6-methyl- dihydropteridin (XVIII)	2.80 8.13	±0.1 ±0.1	[235] [320] 330 [345] [250] [292] [318]	4.37 [3.58] 4.11 [3.95]	6.0 10.0	Neutralm. 0 Monoanion -
4-Methylamino-7-oxo- dihydropteridin (XXI)	2.22 7.54	±0.1 ±0.1	232 [315] 327 [340] 225 237 294 336	4.35 4.21 4.09 3.94	0.0 0.0	+ +
4-Dimethylamino-7-oxo- dihydropteridin (XIX)	2.18 7.50	±0.1 ±0.2	236 255 339 [352] 225 250 300 336	4.16 4.09 4.04 [3.96]	5.0 10.0	0 -
4-Amino-7-oxo-8-methyl- dihydropteridin (XX)	2.15	±0.1	226 [250] 292 [317] 328 242 262 342	4.30 [4.02] 4.01 [3.89] 3.91	0.0 10.0	+ +
4-Dimethylamino-7-oxo-8-methyl- dihydropteridin (XV)	2.10	±0.14	236 305 338 [353] 228 247 [260] 303 358	4.25 4.05 4.21 4.06 3.91 [3.80]	5.0 0.0	0 0
4-Dimethylamino-7-oxo-6,8-di- methyl-dihydropteridin (XVI)	2.42	±0.12	236 305 332 [348] [230] 252 304 350	4.25 [4.23] 4.23 3.88	5.0 0.0	+
4-Amino-7-methoxy-pteridin (XXXV)	2.00	±0.2	[235] 292 320 [335] 220 240 325	[4.08] 3.84 4.02 [3.94]	0.0 0.0	+
4-Dimethylamino-7-methoxy- pteridin (XXXIII)	2.00	±0.2	222 250 [290] 341 238 262 345 360	4.10 4.10 4.02 4.21 [3.68] 4.14	6.0 0.0	0 +
4,7-Dioxo-8-methyl-tetra- hydropteridin	7.58	±0.2	[240] 276 286 330 223 249 337	4.16 3.98 4.17 3.98	4.0 10.0	0 -
4-Amino-6-oxo-dihydropteridin (XXXII)	3.39	±0.1	225 280 [345] 3360 255 [277] 367 [384]	4.52 4.25 [3.89] 3.86 [3.76]	6.0 12.0	0 +
4-Methylamino-6-oxo- dihydropteridin (XXXV)	3.46	±0.2	231 282 348 362 262 [280] 313 [387]	4.08 4.10 [3.88] 3.94 [3.86]	6.0 12.0	0 -
4-Dimethylamino-6-oxo- dihydropteridin (XXXIV)	3.85	±0.1	245 306 357 372 265 [292] 384 [399]	4.04 4.10 [3.85] 3.98 [3.91]	0.0 12.0	0 -
4-Amino-7-oxo-2-methylmercapto- dihydropteridin (XXX)	1.56	±0.1	230 [250] 305 335 265 345	4.24 [4.04] 4.11 4.14 4.17 4.18	0.0 5.0	0 0
4-Dimethylamino-7-oxo-2-methyl- mercapto-dihydropteridin (XXXI)	2.24 7.78	±0.12 ±0.1	236 256 338 352 [255] 278 310 361	4.56 4.27 4.04 4.18	10.0 0.0	- +
			236 275 346	4.48 4.22 4.13	6.0 10.0	0 -

*) Spektralphotometrisch nach der Methode von MATTOO, Trans. Faraday Soc. 54, 19 [1958], bestimmt.

□ = Schulten.

Werte erhalten. Verursacht wird dieses ungewöhnliche Verhalten durch die erstmals am 6-Hydroxy-pteridin beobachtete⁵⁾ und später eingehender untersuchte Erscheinung der reversiblen kovalenten Hydratation¹⁸⁾ entlang der 7.8-Doppelbindung. Am Auftreten einer Hysteresisschleife bei der potentiometrischen Hin- und Rücktitration lässt sich diese bemerkenswerte Eigenschaft am einfachsten erkennen (Abbildung 1).

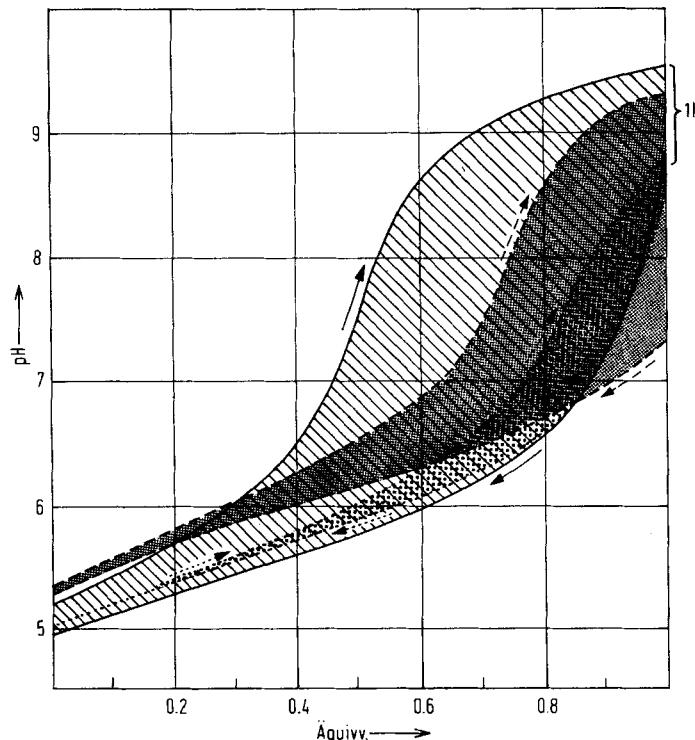
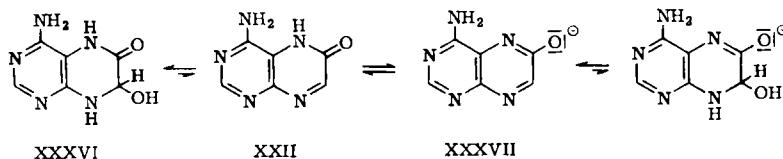
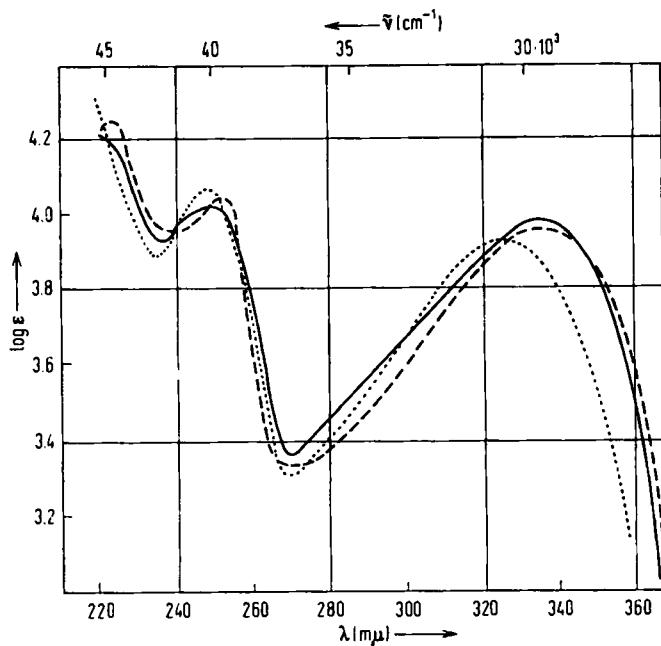


Abbildung 1. Titrationskurven des 4-Amino- (XXII) \(\text{\\\\\\\\} \text{\\\\\\\\}\), 4-Methylamino- (XXV) \(\text{:::} \text{:::} \text{:::} \text{:::}\) und 4-Dimethylamino-6-oxo-dihydropteridins (XXIV) \(\text{-----}\)

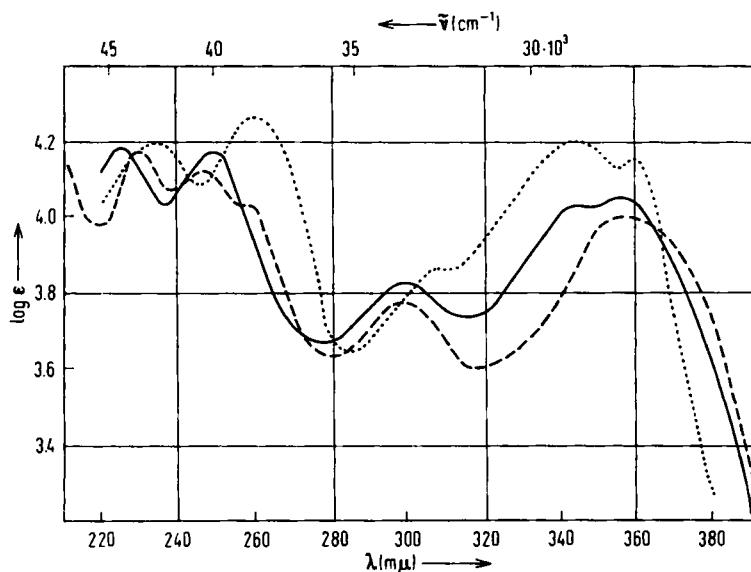
Aus den gefundenen Titrationskurven, die das Ergebnis der in gleichen zeitlichen Intervallen möglichst rasch durchgeführten Bestimmungen sind, wird ersichtlich, daß in wäßriger Lösung vor allem das Neutralmolekül von XXII vorwiegend in der „hydratisierten“ Form XXXVI vorliegt, während sein Anion XXXVII den wasserfreien Zustand bevorzugt.



18) A. ALBERT und F. REICH, J. chem. Soc. [London] 1961, 127; D. J. BROWN und S. F. MASON, ebenda 1956, 3443; D. D. PERRIN und Y. INOUE, Proc. chem. Soc. [London] 1960, 342; Y. INOUE und D. D. PERRIN, J. chem. Soc. [London] 1962, 2600.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle von XVII (pH 6.0) —, XX (pH 5.0) - - - und XXXV (pH 6.0) · · · · ·

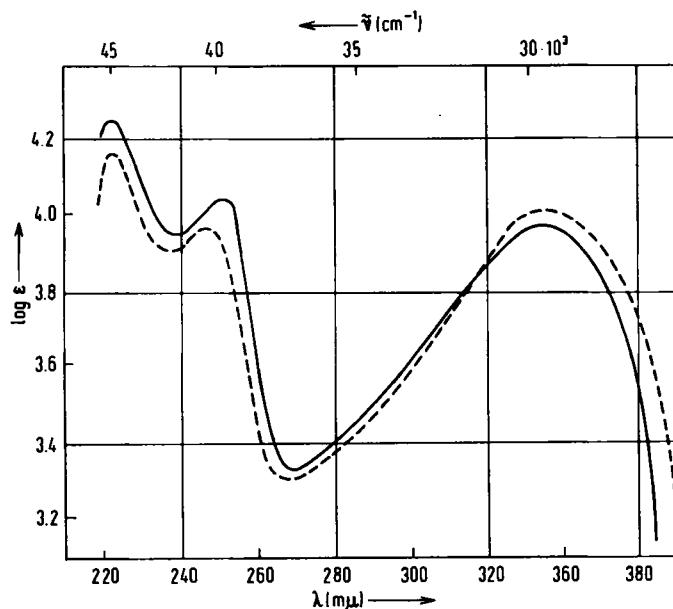


Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Neutralmoleküle von XIX (pH 5.0) —, XV (pH 5.0) - - - und XXXIII (pH 6.0) · · · · ·

Die weniger stark ausgeprägten Hysteresisschleifen bei XXV und XXIV müssen in der Weise gedeutet werden, daß hier der Anteil an Hydratform im Gleichgewicht der Neutralmoleküle bedeutend kleiner ist.

Mit Hilfe der UV-Absorptionsspektren war es möglich, Klarheit über die Tautomerieverhältnisse der 4-Amino- bzw. 4-Alkylamino-7-oxo-dihydropteridine zu erhalten. Die Gegenüberstellung der Spektren von XVII, XX und XXXV (Abbild. 2) einerseits bzw. XIX, XV und XXXIII (Abbild. 3) andererseits bringt zum Ausdruck, daß die Neutralmoleküle dieser Reihe als Lactame zu formulieren sind.

Die vorherrschende tautomere Form der Amino-Substituenten läßt sich weniger gut aus einem Vergleich der UV-Spektren, etwa von XV und XX, als vielmehr aus einem Vergleich der basischen pK_a -Werte dieser Verbindungen ableiten. Die nahezu übereinstimmenden Basizitäten sprechen zugunsten der exocyclischen Amino-Struktur, da beim Vorliegen der tautomeren Imino-dihydro-Form einmal die diesen Verbindungen eigenen, relativ stark basischen Eigenschaften hätten beobachtet werden müssen und zum andern die Spektren des Neutralmoleküls von XX und des Monoanions von 4,7-Dioxo-8-methyl-tetrahydropteridin keine solch große Ähnlichkeit hätten zeigen dürfen (Abbild. 4).



Abbild. 4. UV-Absorptionsspektren des Neutralmoleküls von XX (pH 5.0) — und des Monoanions von 4,7-Dioxo-8-methyl-tetrahydropteridin (pH 10.0) - - -

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE recht herzlich. Ferner gilt unser Dank der chem.-techn. Assistentin Fr. I. FINK für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

6-Chlor-4-methylamino-pyrimidin: 36 g *4-Methylamino-6-hydroxy-pyrimidin*¹⁹⁾ werden 12 Stdn. bei 120° im Vakuumtrockenschrank getrocknet, mit 500 ccm frisch dest. POCl_3 und 60 ccm *N,N*-Diäthyl-anilin versetzt und 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. 3/4 des überschüss. POCl_3 werden i. Vak. abgezogen. Der zurückbleibende braune Sirup wird mit dem gleichen Vol. Äther verdünnt und unter starkem Rühren und Kühlen im Eis/Kochsalz-Gemisch tropfenweise mit 50 ccm Wasser versetzt, wobei das pH durch gleichzeitige Zugabe von Ammoniak auf 6 gehalten wird. Man extrahiert kontinuierlich 4 Tage mit Äther, zieht den Äther ab, wäscht den Rückstand mit tiefstiedendem Petroläther und erhält 21 g Rohprodukt vom Schmp. 133–134°. Aus der 5fachen Menge Wasser 17 g farblose Nadeln, Schmp. 138–140° (Lit.²⁰⁾: 135–138°.

4-Amino-6-dimethylamino-pyrimidin (III): 40 g *4-Amino-6-dimethylamino-2-methylmercapto-pyrimidin*²¹⁾ werden in 750 ccm Äthanol gelöst, mit 400 g Raney-Nickel versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man filtriert vom Nickel ab, wäscht mit 500 ccm heißem Äthanol aus und engt die Filtrate zur Trockne ein. Aus der 10fachen Menge Wasser 15 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 208–211° (Lit.²²⁾: 202°.

4-Methylamino-6-dimethylamino-pyrimidin (IV): 12.0 g *6-Chlor-4-methylamino-pyrimidin* werden mit 45 ccm 25-proz. wäsr. *Dimethylamin-Lösung* 3 Stdn. im Bombenrohr auf 125° erhitzt. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle bei Raumtemperatur i. Hochvak. über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 9.2 g Rohprodukt, Schmp. 146–148°. Aus der 5fachen Menge Wasser kommen 5.6 g farblose Nadeln vom Schmp. 146–148°.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4$ (152.2) Ber. C 55.24 H 7.95 N 36.81 Gef. C 55.24 H 8.32 N 36.48

4-Amino-6-methylnitramino-pyrimidin (V): 66.0 g *4-Amino-6-methylamino-pyrimidin* (II)²²⁾ werden in 150 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, unter Eiskühlung tropfenweise 120 ccm konz. *Salpetersäure* zugegeben, nach 30 Min. bei 0° auf Eis gegossen und mit konz. Ammoniak unter Kühlen neutralisiert. Nach 16 stdg. Aufbewahren bei 0° wird abgesaugt. Die 45 g Rohprodukt, Schmp. 268–270° (Zers.), werden aus der 200fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 22.5 g farblose Kristalle, Schmp. 269° (Zers.).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ (169.2) Ber. C 35.49 H 4.18 N 41.39 Gef. C 35.11 H 3.76 N 41.05

6-Dimethylamino-4-nitramino-pyrimidin (VI): wird als Nebenprodukt der Nitrierung von *III* bei 40° gewonnen. Nach Abtrennung der Nitroverbindung wird das Reaktionsfiltrat neutralisiert und auf ein kleineres Vol. eingeeengt. Der Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 241° (Zers.).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2$ (183.2) Ber. C 39.34 H 4.95 N 38.24 Gef. C 39.36 H 4.89 N 37.98

5-Nitro-4-amino-6-methylamino-pyrimidin (VIII): 10.7 g *II*²²⁾ werden unter leichtem Erwärmen in 25 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei 70° tropfenweise mit 10 ccm konz. *Salpetersäure* versetzt. Man läßt abkühlen, gießt auf Eis und neutralisiert mit konz. Ammoniak unter Kühlen. Nach 12 Stdn. Aufbewahren im Eisschrank wird der gelbliche Niederschlag aus der 300fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 7.3 g gelbe Blättchen, Schmp. 248–250° (Lit.²³⁾: 248–250°.

¹⁹⁾ D. J. BROWN und J. S. HARPER, J. chem. Soc. [London] **1961**, 1298.

²⁰⁾ D. J. BROWN, J. appl. Chem. **5**, 358 [1955].

²¹⁾ B. R. BAKER, J. P. JOSEPH und R. E. SCHaub, J. org. Chemistry **19**, 631 [1954].

²²⁾ C. W. WHITEHEAD und J. J. TRAVERSO, J. Amer. chem. Soc. **80**, 2185 [1958].

²³⁾ D. J. BROWN und N. W. JACOBSEN, J. chem. Soc. [London] **1960**, 1978.

5-Nitro-4-amino-6-dimethylamino-pyrimidin (IX): 23.0 g *III* werden unter Erwärmung in 50 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei 70° tropfenweise mit 20 ccm konz. *Salpetersäure* versetzt. Man läßt abkühlen, gießt auf 400 g Eis und neutralisiert unter Kühlung mit konz. Ammoniak. Nach 6 Stdn. bei 0° wird abgesaugt und aus 60 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8.5 g gelbe Nadeln, Schmp. 157° (Lit.: 162—163°²⁴) bzw. 159—161°²⁵).

5-Nitro-4-methylamino-6-dimethylamino-pyrimidin (X): 25.0 g *IV* werden unter Erwärmung in 50 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei 70° tropfenweise mit 40 ccm konz. *Salpetersäure* versetzt. Man läßt abkühlen, gießt auf 400 g Eis und neutralisiert mit konz. Ammoniak unter Kühlung. Nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt und bei Raumtemperatur i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. 19.6 g Rohprodukt, Schmp. 90—92°. Umkristallisation aus der 35fachen Menge Wasser ergibt seidige grüngelbe Nadeln. Ausb. 18.1 g, Schmp. 96—97°.

$C_7H_{11}N_5O_2$ (197.2) Ber. C 42.64 H 5.63 N 35.50 Gef. C 42.75 H 5.53 N 35.05

4.5.6-Triamino-pyrimidin (XI): In einem Intensivrührkolben mit Rührer und Rückflußkühler, der sich in einem Wasserbad von 50° befindet, werden 25.0 g *4.6-Diamino-5-nitro-pyrimidin* (*VII*) in 800 ccm Methanol aufgeschlämmt und mit 1 g Raney-Nickel versetzt. Unter kräftigem Rühren wird ein langsamer *Wasserstoff*-Strom eingeleitet. Nach 5 Stdn. ist die Lösung klar geworden. Man filtriert den Katalysator ab und engt zur Trockne ein. Ausb. 19.5 g, Schmp. 245°. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 256° (Lit.²⁶): 257°).

4.5-Diamino-6-dimethylamino-pyrimidin (XIII)

a) Durch Reduktion von *IX* gemäß Vorschrift von G. M. TIMMIS²⁴.

b) 5.0 g aus 2-Methoxy-äthanol umkristallisiertes *5-Nitro-4-amino-6-dimethylamino-2-methylmercapto-pyrimidin*²¹ werden in 1 l heißem Äthanol aufgeschlämmt, mit 75 g Raney-Nickel versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Schon nach 5 Min. ist die blaue Lösung entfärbt. Man saugt vom Nickel ab, wäscht mit 200 ccm Äthanol aus und engt die Filtrate zur Trockne ein. Aus 20 ccm Benzol erhält man 1.3 g farblose Kristalle, Schmp. 157—158° (Lit.²⁴): 157—158°.

5-Amino-4-methylamino-6-dimethylamino-pyrimidin (XIV): 5 g *X* werden in 150 ccm Äthanol aufgeschlämmt und in Gegenwart von Raney-Nickel bei Atmosphärendruck mit *Wasserstoff* hydriert. Nach 4 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man filtriert ab und engt zur Trockne ein. Der leicht bräunliche Rückstand (4.2 g), Schmp. 145°, wird aus 70 ccm absol. Benzol umkristallisiert. Ausb. 3 g bräunliche Kristalle, Schmp. 151—154°.

$C_7H_{13}N_5$ (167.2) Ber. C 50.28 H 7.84 N 41.89 Gef. C 49.89 H 7.97 N 42.44

4.6-Diamino-2-methylmercapto-pyrimidin: 150 g *4.6-Diamino-2-mercaptop-pyrimidin*²⁷ werden in 600 ccm 15-proz. Natronlauge gelöst und unter Rühren bei 50° (Wasserbad) 100 ccm *Dimethylsulfat* im Laufe von 30 Min. eingetropft. Es wird 1 Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt und heiß filtriert. Man wäscht mit 400 ccm Wasser, saugt scharf nach und trocknet bei 100°. 141 g Rohprodukt, Schmp. 184—191°. Aus der 18fachen Menge Wasser kommen 123 g farblose Prismen, Schmp. 188—189° (Lit.²⁸): 185—186°).

5-Nitroso-4.6-diamino-2-methylmercapto-pyrimidin: 20.0 g *4.6-Diamino-2-methylmercapto-pyrimidin* werden in 1 l Wasser, dem 60 ccm Eisessig zugesetzt sind, gelöst. Man kühlt auf 0°,

²⁴) C. L. LEES und G. M. TIMMIS, J. chem. Soc. [London] **1958**, 4104.

²⁵) A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4219.

²⁶) R. K. ROBINS, K. J. DILLE, C. H. WILLITS und B. E. CHRISTENSEN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 263 [1953].

²⁷) W. TRAUBE, Liebigs Ann. Chem. **331**, 64 [1904].

²⁸) H. L. WHEELER und G. S. JAMIESON, Amer. chem. J. **32**, 349 [1904].

gibt eine Lösung von 19.2 g *Natriumnitrit* in 200 ccm Wasser in einem Guß zu und läßt 2 Stdn. bei 0° stehen. Der blaue Niederschlag wird scharf abgesaugt und ohne vorherige Trocknung aus 550 ccm 2-Methoxy-äthanol umkristallisiert.

$C_3H_7N_5OS$ (185.1) Ber. C 32.42 H 3.81 N 37.82 Gef. C 33.12 H 3.82 N 38.12

4,5,6-Triamino-2-methylmercapto-pyrimidin (XXVII): 18.5 g vorstehender Verbindung werden in 200 ccm Wasser suspendiert und bei 40° langsam mit 50 g *Natriumdithionit* versetzt. Es tritt Farbumschlag nach Grün ein. Man erhitzt noch 5 Min. auf 70°, kühlte in Eis und saugt nach einiger Zeit ab. Aus der 20fachen Menge Wasser erhält man 9.8 g lange Nadeln, Schmp. 187–188° (Lit.²⁹⁾: 182°).

4-Dimethylamino-7-oxo-8-methyl-dihydropteridin (XV): 0.41 g *XIV* in 5 ccm Äthanol werden mit 0.5 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.21 g farblose Blättchen, Schmp. 159–161°.

$C_9H_{11}N_5O$ (205.2) Ber. C 52.68 H 5.40 N 34.14 Gef. C 51.86 H 5.41 N 33.97

4-Dimethylamino-7-oxo-6,8-dimethyl-dihydropteridin (XVI): 1.00 g *XIV* in 10 ccm Äthanol werden mit 1.00 g *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen und kristallisiert aus der 680fachen Menge Wasser um. Ausb. 0.82 g farblose Kristalle, Schmp. 164–165°.

$C_{10}H_{13}N_5O$ (219.2) Ber. C 54.79 H 5.97 N 31.95 Gef. C 54.48 H 5.92 N 31.88

4-Amino-7-oxo-dihydropteridin (XVII): 5.00 g *XI* werden in 40 ccm Wasser durch leichtes Erwärmen gelöst und mit 8.0 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der nach 1/2 Stde. abgesaugt wird. Man gibt in 250 ccm 1 m $NaHCO_3$ und kocht 45 Min. unter Rückfluß. Es wird mit 5 n H_2SO_4 (ca. 50 ccm) auf pH 2 gebracht und nach einiger Zeit abgesaugt. Im Filtrat befindet sich das isomere **4-Amino-6-oxo-dihydropteridin (XXII):** Zur Reinigung wird aus 5 l Wasser unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert. Ausb. 1.35 g feine farblose Nadelchen, Schmp. > 350°.

$C_6H_5N_5O$ (163.1) Ber. C 44.18 H 3.09 N 42.94 Gef. C 43.97 H 3.08 N 42.52

4-Amino-6-oxo-dihydropteridin (XXII): 2.5 g *XI* werden in 100 ccm 2 n H_2SO_4 in der Wärme gelöst, mit 4 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 4 Tage bei 37° stehengelassen. Man behandelt mit Tierkohle, filtriert und bringt mit 10 n $NaOH$ auf pH 4. Nach 24stdg. Aufbewahren bei 0° wird abgesaugt, getrocknet (3.4 g) und aus der 310fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.6 g gelbes feinkristallines Pulver, Schmp. > 350°.

$C_6H_5N_5O \cdot H_2O$ (181.2) Ber. C 39.77 H 3.90 N 38.66 Gef. C 40.15 H 3.72 N 39.09

4-Amino-7-oxo-6-methyl-dihydropteridin (XVIII): 1.25 g *XI* werden in 10 ccm 2 n Na_2CO_3 gelöst, mit 1.7 ccm *Brenztraubensäure-äthylester* versetzt und 1 Stde. auf 100° erhitzt. Nach 16stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Natriumsalz von XVIII abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Man löst in 20 ccm Wasser, dem 1 ccm 1 n $NaOH$ zugesetzt war, kocht auf und bringt die klare Lösung mit 5 n H_2SO_4 auf pH 2. Nach Abkühlen wird der Niederschlag aus 4000 Tln. Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.09 g farblose Nadelchen, Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O$ (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 46.84 H 4.29 N 39.12

4-Amino-6-oxo-7-methyl-dihydropteridin (XXIII): Die vom Natriumsalz abfiltrierte Reaktionslösung aus vorstehendem Versuch wird mit 2 n $NaOH$ auf pH 4 gebracht. Nach 24stdg.

²⁹⁾ J. BADDILEY, B. LYTHGOE, D. MCNEILL und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1943, 383.

Aufbewahren im Eisschrank wird abgesaugt und aus der 300fachen Menge Wasser (wenig Tierkohle) umkristallisiert. Ausb. 0.25 g orangefarbene Kristalle, Schmp. > 320°.

$C_7H_7N_5O \cdot H_2O$ (195.2) Ber. C 43.07 H 4.65 N 35.88 Gef. C 43.12 H 4.28 N 36.01

4-Dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (XIX)

a) 1.50 g *XIII* und 2 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* werden in 10 ccm 2n Na_2CO_3 unter gelegentlichem Umschütteln 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man bringt mit 5n H_2SO_4 auf pH 2, kühlt, saugt ab und kristallisiert aus 200 ccm Äthanol/Wasser (1:1) um. Ausb. 0.53 g feine farblose Nadeln, Schmp. 287° (Zers.).

$C_8H_9N_5O$ (191.2) Ber. C 50.25 H 4.75 N 36.63 Gef. C 50.56 H 4.84 N 36.76

Zur Gewinnung des *4-Dimethylamino-6-oxo-dihydropteridins* (XXIV) wurden die eingegangte Mutterlauge und das Reaktionsfiltrat vereinigt, mit 10n $NaOH$ auf pH 4 gebracht, die hellgelben Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.8 g, Schmp. 287° (Zers.).

b) 1.00 g *XXXI* wird in 50 ccm 2-Methoxy-äthanol gelöst, mit 10 g Raney-Nickel versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt vom Nickel ab, das anschließend im Soxhlet 8 Stdn. mit Äthanol extrahiert wird. Äthanolextrakt und Reaktionsfiltrat werden vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingeengt. Aus Äthanol/Wasser (1:1) gewinnt man 0.14 g *XIX*, Schmp. 287° (Zers.). Die Identität mit dem durch Kondensation erhaltenen Produkt wurde papierchromatographisch gesichert.

4-Dimethylamino-6-oxo-dihydropteridin (XXIV): 3.00 g *XIII* werden in 36 ccm 2n H_2SO_4 gelöst, mit 4 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt und 5 Tage bei 37° stehengelassen. Es wird mit 10n $NaOH$ (ca. 7 ccm) auf pH 4 gebracht, nach 6 stdg. Aufbewahren bei 0° abgesaugt und 2.65 g gelbes Pulver, Schmp. 274°, erhalten. Zur Reinigung wird aus der 38fachen Menge Wasser umkristallisiert und 36 Stdn. bei 100° getrocknet. Ausb. 1.55 g kurze gelbe Nadelchen, Schmp. 287° (Zers.).

$C_8H_9N_5O$ (191.2) Ber. C 50.25 H 4.76 N 36.63 Gef. C 50.36 H 4.93 N 36.10

Erfolgt die Reinigung des Niederschlags durch Umkristallisieren aus Methanol (0.23 g aus 85 ccm), so erhält man ein Produkt, das 1 Mol. Kristallmethanol enthält. Getrocknet wurde 4 Stdn. bei 60° über P_2O_5 . Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 287° (Zers.).

$C_8H_9N_5O \cdot CH_3OH$ (223.2) Ber. C 48.42 H 5.87 N 31.38 CH_3OH 14.4
Gef. C 48.46 H 5.93 N 31.68 CH_3OH 14.8

Zur Bestimmung des Kristallmethanols wurde eine Probe 2 Stdn. auf 200° erhitzt.

4-Amino-2-mercaptop-7-oxo-dihydropteridin (XXIX): 4.8 g *4.5.6-Triamino-2-mercaptop-pyrimidin* (XXVI)³⁰ werden mit 100 ccm 2n Na_2CO_3 und 6 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* anfangs vorsichtig erwärmt und dann 1 Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt. Die tiefrote Lösung wird nach Behandlung mit Aktivkohle in 150 ccm 2n HCl eingetropft und mit 10n $NaOH$ auf pH 1 gebracht. Nach Abkühlen wird abgesaugt und getrocknet (3.5 g). Umkristallisieren aus der 1100fachen Menge Wasser ergibt 1.1 g olivgraue flockige Kristalle, Schmp. > 350°.

$C_6H_5N_5OS \cdot H_2O$ (213.1) Ber. C 33.80 H 3.31 N 32.85 Gef. C 33.45 H 3.59 N 32.42

4-Amino-2-methylmercaptop-7-oxo-dihydropteridin (XXX): 5.10 g *XXVII* werden in 75 ccm Äthanol in der Wärme gelöst und nach Zugabe von 6 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 4 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt,

³⁰) A. BENDICH, J. F. TINKER und G. B. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3109 [1948].

in 100 ccm 1*n* NaHCO₃ gegeben und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und tropft heiß in 75 ccm 2*n* HCl ein. Mit 2*n* NaOH wird auf pH 3 gebracht und nach Abkühlen der farblose Niederschlag aus der 3000fachen Menge Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.78 g farblose Nadeln, Schmp. 308–310°.

C₇H₇N₅OS (209.1) Ber. C 40.20 H 3.38 N 33.49 Gef. C 40.22 H 3.23 N 33.31

4-Dimethylamino-2-methylmercapto-7-oxo-dihydropteridin (XXXI): 6.4 g 4.5-Diamino-6-dimethylamino-2-methylmercapto-pyrimidin (XXVIII)²¹⁾ werden in 75 ccm warmem Äthanol gelöst und mit 6 ccm Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt. Nach 5 Min. scheiden sich aus der tiefroten Lösung gelbe Kristalle aus, die am anderen Morgen abfiltriert, mit 10 ccm Methanol gewaschen werden und nach Trocknen 5.0 g Schiffische Base, Schmp. 242–247°, liefern. Sie wird mit 150 ccm 1*n* NaHCO₃ 20 Min. unter Rückfluß gekocht und in 250 ccm 2*n* HCl eingetropft. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus 100 ccm 2-Methoxy-äthanol umkristallisiert. Ausb. 2.6 g schwach rotstichige Kristalle, Schmp. 277–279°.

C₉H₁₁N₅OS (237.3) Ber. C 45.55 H 4.68 N 29.51 Gef. C 45.43 H 4.37 N 29.09

4-Amino-7-oxo-8-methyl-(XX), 4-Methylamino-7-oxo-(XXI) und 4-Methylamino-6-oxo-dihydropteridin (XXV)

a) **Alkalische Kondensation:** 1.4 g 4.5-Diamino-6-methylamino-pyrimidin (XII)²³⁾ werden mit 10 ccm 2*n* Na₂CO₃ und 2 ccm Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird das in alkalischen Medium unlösliche XX abfiltriert (0.5 g, Schmp. 323° (Subl.)). Aus 500 ccm Wasser 0.4 g farblose Nadeln, Schmp. 325° (Subl.).

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.29 H 4.06 N 39.72

Das alkalische Reaktionsfiltrat wird mit 5*n* H₂SO₄ auf pH 2 gebracht und der Niederschlag nach 4 Stdn. abgesaugt. Durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser werden 20 mg XXI und 0.82 g XXV erhalten. XXV wird aus 160 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.6 g kanariengelbe Kristalle, ab 300° Zers.

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.54 H 4.50 N 39.47

Die Reaktionslösung wird nach Abtrennung von XX, XXI und XXV noch 24 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand fraktioniert aus Wasser umkristallisiert. Man erhält so weitere 20 mg XXI.

b) **Saure Kondensation:** 2.10 g XII werden in 30 ccm 2*n* H₂SO₄ gelöst, mit 3 ccm Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt und 120 Stdn. bei 37° gehalten. Die rote Lösung wird mit 10*n* NaOH auf pH 4 gebracht, der Niederschlag abgesaugt, in 300 ccm Wasser, dem 10 ccm 2*n* NaOH zugesetzt werden, aufgeschlämmt und das im Alkalischen unlösliche XX abfiltriert. Ausb. 0.92 g. Das Filtrat wird mit dem Reaktionsfiltrat wieder vereinigt und kontinuierlich 24 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Aus der wäsr. Phase lassen sich 1.1 g XXV isolieren. Der Chloroformextrakt wird zur Trockne eingeengt und durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser werden 0.1 g XXI und weitere 30 mg XX isoliert.

4-Methylamino-7-oxo-dihydropteridin (XXI): 0.42 g XX werden in 60 ccm 2*n* NaOH 45 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 30 Min. ist klare Lösung eingetreten. Noch heiß wird mit 5*n* H₂SO₄ auf pH 3 gebracht, der Niederschlag nach 6 stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur abgesaugt und aus 250 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.19 g farblose seidige Nadeln, Schmp. 310–330° (Zers.).

C₇H₇N₅O (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.60 H 4.08 N 39.06

4-Methylamino-5-carbäthoxymethylenamino-6-oxo-dihdropyrimidin: 0.70 g 5-Amino-4-methylamino-6-oxo-dihdropyrimidin²⁰⁾ in 40 ccm Äthanol werden mit 1 ccm Glyoxylsäure-

äthylester-halbacetal versetzt und 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Nach 12stdg. Aufbewahren bei Raumtemperatur wird abgesaugt und aus 50 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 0.53 g gelbe Blättchen, Schmp. 198–200°.

$C_9H_{12}N_4O_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (224.2) Ber. C 46.95 H 5.60 N 24.18 Gef. C 46.78 H 5.50 N 24.67

4,7-Dioxo-8-methyl-tetrahydropteridin: 0.40 g vorstehender Verbindung werden mit 10 ccm 1 m $NaHCO_3$ 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man säuert mit 5 n H_2SO_4 bis pH 2 an, saugt ab und kristallisiert aus 25 ccm Wasser um. Ausb. 0.17 g lange gelbliche Nadeln, Schmp. 326° (Zers.).

$C_7H_6N_4O_2$ (178.2) Ber. C 47.18 H 3.40 N 31.45 Gef. C 46.90 H 3.35 N 31.28

7-Chlor-4-amino-pteridin (XXXIV): 3 g *XVII*, 9 g PCl_5 und 150 ccm frisch dest. $POCl_3$ werden 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 30 Min. ist klare Lösung eingetreten. Es wird i. Vak. zur Trockne eingeengt, der Rückstand im Kolben mit 80 g Eis versetzt und die Lösung sofort unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak neutralisiert. Anschließend wird 24 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert, der Extrakt getrocknet und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand (2.6 g) wird mit 600 ccm Benzol gekocht, vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat nach Behandlung mit Aktivkohle gekühlt. Nach 24 Stdn. wird der Niederschlag i. Vak.-Exsikkator getrocknet. Ausb. 1 g gelbe Kristalle, die ab 60° langsam verkohlen und keinen exakten Schmp. zeigen.

$C_6H_4ClN_5$ (181.6) Ber. C 39.68 H 2.22 Cl 19.52 N 38.57
Gef. C 39.88 H 2.33 Cl 19.51 N 37.68

4-Amino-7-methoxy-pteridin (XXXV): 0.6 g *XXXIV* in 25 ccm Methanol werden mit 65 mg *Natrium* in 5 ccm *Methanol* versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und extrahiert den Rückstand 6 Stdn. im Soxhlet mit Chloroform. Nach Abziehen des Extraktionsmittels wird aus 50 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g farblose, seidige Nadelchen, Schmp. ab 310° (Zers.).

$C_7H_7N_5O$ (177.2) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 OCH_3 17.51
Gef. C 47.49 H 3.81 N 39.46 OCH_3 11.93

4-Dimethylamino-7-methoxy-pteridin (XXXIII): 300 mg *XIX* werden in 20 ccm Wasser aufgeschämmmt und solange 2 n *NaOH* zugetropft, bis klare Lösung eingetreten ist. Man gibt 0.17 ccm *Dimethylsulfat* zu und schüttelt bei Raumtemperatur, bis sich die öligen Tropfen gelöst haben. Das pH wird durch portionsweise Zugabe von Natronlauge auf 9 gehalten und nach 45 Min. der Niederschlag abgesaugt (180 mg *XV*). Nach Neutralisation wird das Filtrat 24 Stdn. kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Man zieht das Extraktionsmittel ab und kristallisiert den Rückstand fraktioniert aus Äthanol um. Man erhält so 50 mg *XXXIII*, das nochmals aus wenig Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 20 mg farblose, seidige Nadeln, Schmp. 284°.

$C_9H_{11}N_5O$ (205.2) Ber. C 52.68 H 5.40 N 34.14 OCH_3 15.12
Gef. C 52.44 H 5.71 N 34.00 OCH_3 13.38