

Synthesen in der heterocyclischen Reihe, XVIII¹⁾Synthese des Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidins²⁾Hellmut Bredereck *, Gerhard Simchen und Margot Krämer³⁾Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
D-7000 Stuttgart 80, Pfaffenwaldring 55

Eingegangen am 25. April 1973

Aus molaren Mengen 4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetal (**2a**) sowie dessen 2-Methyl- (**2b**) und 2-Phenyl-Derivat (**2c**) und *s*-Triazin entstehen in der Hitze die 4-(4-Amino-5-pyrimidinylmethylenamino)-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetale **3a**–**c**. Mit einem 5-molaren Überschuß an *s*-Triazin erhält man nach einer Schmelzreaktion mit **2a** und **c** die Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine **4a** und **c** und mit **2b** den 4-(Aminomethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd (**7**). Mit einem 3-molaren *s*-Triazin-Überschuß entstehen in der Hitze mit **2a** und **b** die 4-Methoxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine **8a** und **b**.

Syntheses in the Heterocyclic Series, XVIII¹⁾Synthesis of Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine²⁾

4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd dimethyl acetal (**2a**) as well as its 2-methyl (**2b**) and 2-phenyl derivative (**2c**) react with equimolar amounts of *s*-triazine in the heat to give the 4-(4-amino-5-pyrimidinylmethylenamino)-5-pyrimidincarbaldehyd dimethyl acetals **3a**–**c**. With an excess of 5 moles of *s*-triazine **2a** and **c** react after melting to yield the pyrimido[4,5-*d*]pyrimidines **4a** and **c**; under the same conditions **2b** reacts to afford 4-(aminomethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd (**7**). With an excess of 3 moles of *s*-triazine **2a** and **b** react in the heat to give the 4-methoxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidines **8a** and **b**.

In früheren Arbeiten berichteten wir über die Synthese substituierter Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine. So erhielten wir aus 4-Amino-5-(äthoxycarbonyl)pyrimidin und Amidinen in 2-Stellung substituierte 4-Hydroxypyrimido[4,5-*d*]pyrimidine⁴⁾ (**A**), aus 4-Chlor-5-cyanpyrimidin und Guanidin das 2,4-Diaminopyrimido[4,5-*d*]pyrimidin⁵⁾ (**B**) sowie aus 4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd und Benzamidin das 2,7-Diphenylpyrimido[4,5-*d*]pyrimidin⁶⁾ (**C**).

1) XVII. Mitteil.: H. Bredereck, G. Simchen, H. Wagner und A. A. Santos, Liebigs Ann. Chem. **766**, 73 (1972).

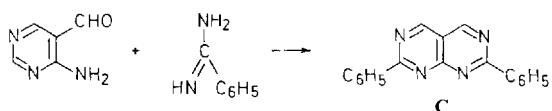
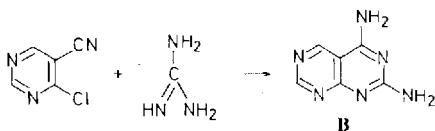
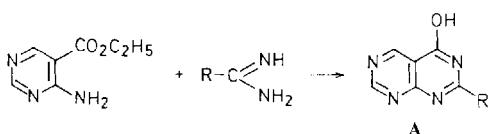
2) H. Bredereck, G. Simchen und M. Krämer, Angew. Chem. **81**, 396 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 383 (1969).

3) M. Krämer, Dissertation, Univ. Stuttgart 1970.

4) H. Bredereck, F. Effenberger und E. H. Schweizer, Chem. Ber. **95**, 956 (1962).

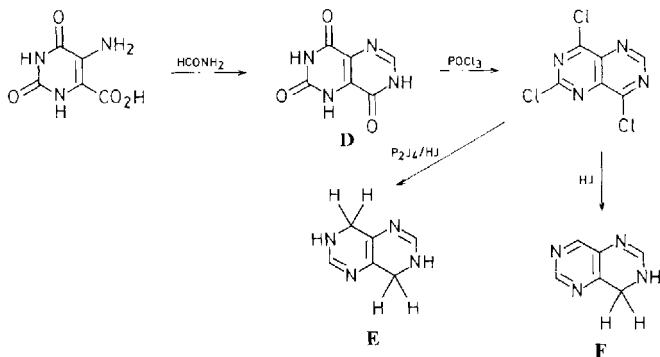
5) H. Bredereck, G. Simchen und H. Traut, Chem. Ber. **100**, 3664 (1967).

6) H. Traut, Dissertation, Univ. Stuttgart 1966.

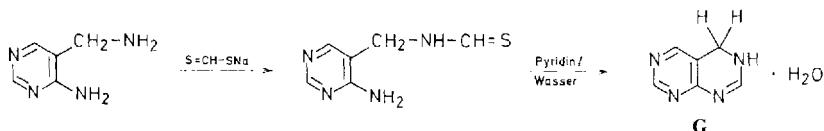


Zahlreiche Versuche, das unsubstituierte Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin zu synthetisieren, waren bisher erfolglos geblieben.

Das aus 5-Amino-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pyrimidincarbensäure und Formamid erhaltene 2,4,8-Trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidin (**D**) gab mit Phosphor-oxychlorid ein Trichlor-Derivat, dessen Reduktion jedoch nur zum 3,4,7,8-Tetrahydro- (**E**) bzw. 3,4-Dihydropyrimido[5,4-*d*]pyrimidin (**F**) führte⁷⁾.



Die Versuche von Mautner⁸⁾, über eine Entschwefelung des 4-Thioxo-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidins zum unsubstituierten Grundkörper zu gelangen, führten nur zu undefinierten Produkten. Chatterji und Anand⁹⁾ erhielten 3,4-Dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**G**) durch Umsetzen von 4-Amino-5-(aminomethyl)pyrimidin mit Natriumdithioformiat und Erhitzen in Pyridin/Wasser.



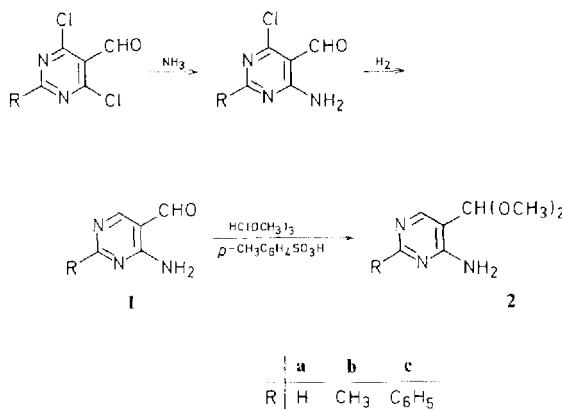
⁷⁾ F. G. Fischer, J. Roch und W. P. Neumann, Liebigs Ann. Chem. **631**, 151 (1960).

⁸⁾ H. G. Mautner, J. Org. Chem. **23**, 1452 (1953).

⁹⁾ S. K. Chatterji und N. Anand, J. Sci. Industr. Res. **18B**, 272 (1959) [C. A. **54**, 6745 (1960)].

Auch unsere Versuche, an 4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd (**1a**)⁵⁾ durch Umsetzen mit Formamid, Formamidinacetat, freiem Formamidin, Orthoameisensäure-triäthylester/Acetanhydrid und äthanolischem Ammoniak oder mit Dimethylformamid-diäthylacetal und Ammoniak einen zweiten Pyrimidinring zu anellieren, mißlangen⁶⁾. Durch das bei der Reaktion entstehende Wasser trat Ringöffnung ein. Um diese Wasserbildung zu unterbinden, setzten wir nunmehr anstelle von **1a** dessen Dimethylacetal **2a** ein.

Zu **1a–c** gelangten wir durch Überführung der 4,6-Dichlor-5-pyrimidincarb-aldehyde in die 4-Amino-6-chlor-5-pyrimidincarbaldehyde und anschließende katalytische Hydrierung¹⁾. Nach der Umsetzung mit Orthoameisensäure-trimethyl-ester in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure erhielten wir **2a–c**.



2a ließ sich mit Formamidin weder bei 0 noch bei 20°C (48 h) umsetzen. Wegen der Zersetzungskomponente, die wasserfrei gewonnen und leicht gehandhabt werden kann, wählten wir *s*-Triazin, von dem bekannt ist, daß es unter Ringaufspaltung mit nucleophilen Partnern „Methinylierungen“ eingeht¹⁰⁾. Mit primären Aminen z. B. entstehen Formamidine.



Beim Erhitzen molarer Mengen von *s*-Triazin und **2a** in absol. Benzol unter Rückfluß (100°C Badtemp.) erhielten wir nach 72 h das Azomethin **3a** (Reaktion A). Dieselbe Verbindung bildet sich auch bei 160°C in Dibutyläther als Lösungsmittel. Demnach hatte keine Reaktion mit *s*-Triazin stattgefunden, sondern eine Kondensation zwischen 2 Molekülen **2a** unter Methanol-Austritt. Die entsprechenden Azomethine **3b** und **c** erhielten wir bei der Schmelzreaktion (120–140°C Badtemp.) molarer Mengen **2b** bzw. **c** mit *s*-Triazin (Reaktion A).

¹⁰⁾ A. Kreutzberger, Fortschr. Chem. Forsch. Bd. 4, S. 273, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 1963/65.

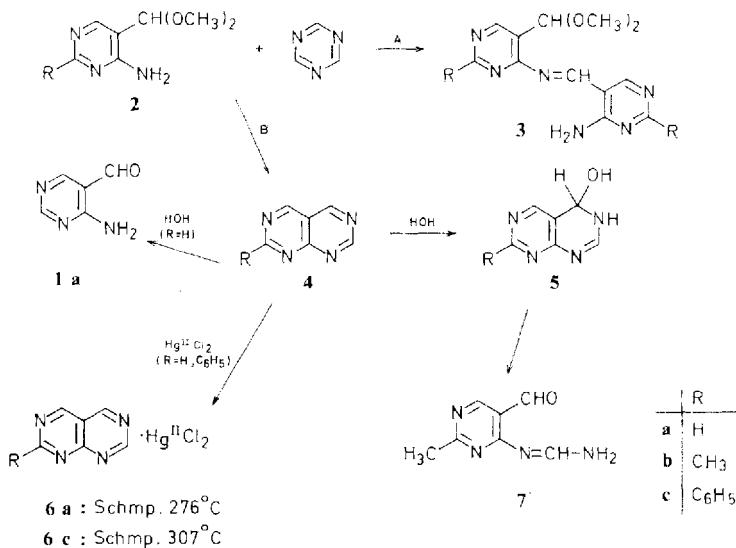
Bei der Schmelzreaktion (130°C Badtemp.) von **2a** mit 5 Äquivalenten *s*-Triazin unter Feuchtigkeitsausschluß erhielten wir in 48 proz. Rohausb. das gesuchte Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**4a**) zunächst als rötlichbraunes Produkt, das wir nach Sublimieren bei 100°C/10⁻² Torr in 20 proz. Ausb. als farblose und sehr hygrokopische Verbindung isolieren konnten (Reaktion B). Daneben gewannen wir 10% 4-Hydroxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**5a**). Aus einer wäßrigen Lösung von **4a** fiel nach einiger Zeit der 4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd (**1a**) aus. Den Ablauf der Hydrolyse verfolgten wir mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren.

Die Ausbeute an **4a** hängt von der Menge *s*-Triazin und der Reaktionstemperatur ab. Eine Verlängerung der Reaktionszeit, Erhöhung der Temperatur oder ein noch größerer *s*-Triazin-Überschuß führten nicht zur Verbesserung der Ausbeute.

Die Schmelzreaktion (120°C) von **2c** mit überschüssigem *s*-Triazin (Molverhältnis 1:5) ergab 38 % 2-Phenylpyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**4c**).

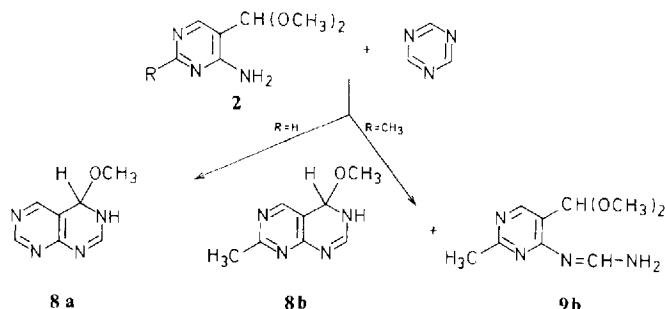
4a und **c** bilden mit $\text{Hg}^{\text{II}}\text{Cl}_2$ die stabilen Additionsverbindungen **6a** und **c**.

Bei der Schmelzreaktion (110°C) von **2b** mit *s*-Triazin (Molverhältnis 1:5) isolierten wir 4-(Aminomethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd (**7**), der vermutlich durch hydrolytische Ringöffnung aus **4b** entstanden ist.

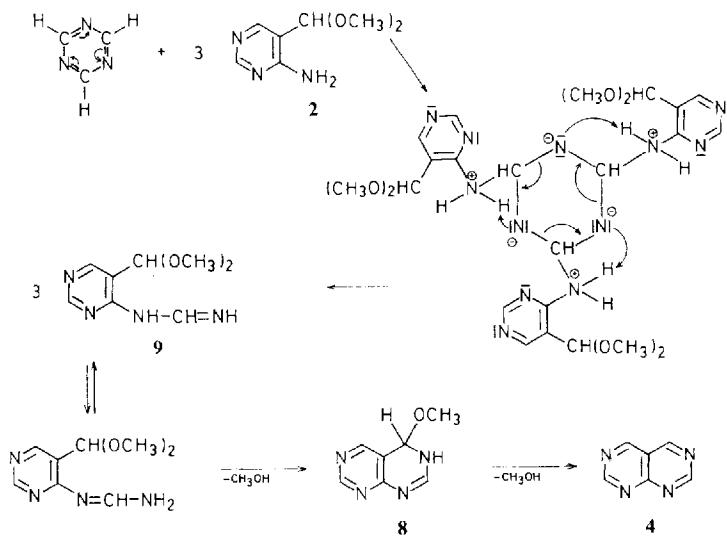


Die Umsetzung von **2a** mit 3 Äquivalenten *s*-Triazin im Bombenrohr in absol. Benzol ergab nach 24 h bei 150°C 4-Methoxy-3,4-dihdropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**8a**). Die analoge Umsetzung mit **2b** – jedoch ohne Benzol – führte neben wenig Dimethylacetal **9b** zu 4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihdropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**8b**).

Die Isolierung von **8a** und **b** sowie von **9b** gibt einen Hinweis auf den Ablauf der geschilderten Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin-Synthesen. Primär erfolgt offensichtlich eine nucleophile Addition des Acetals **2** an das *s*-Triazin und anschließend eine Ring-



aufspaltung¹⁰⁾ unter Bildung des entsprechenden 4-(Aminomethylenamino)-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetals **9**. Durch Methanol-Abspaltung bildet sich dann unter Ringschluß **8** und im Falle der Schmelzreaktion Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin **4**.



Der Struktursicherung der Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine **4a** und **c** sowie **5a** und **8a** dienen die UV- und NMR-Spektren (Tab.).

Um die Bildung von 4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd (**1a**) durch Hydrolyse von Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**4a**) zu verfolgen, nahmen wir die NMR-Spektren einer Lösung von **4a** in D₂O nach 10 min sowie nach 2 h, außerdem in Deuteriomethanol nach 30 min jeweils bei Raumtemperatur auf. Die Zuordnung der erhaltenen Protonensignale zeigt, daß in D₂O nach 10 min ca. die Hälfte von **4a** als 4-Hydroxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**5a**) und nach 2 h praktisch nur noch **1a** vorliegt. Entsprechend liegt in Deuteriomethanol nach 30 min das 4-Methoxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (**8a**) vor.

UV- und NMR-Spektren von Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidinen

Substanz	λ_{max} (nm)	$\log \epsilon$	Lösungsmittel (M)	δ (ppm) (DMSO-D ₆)	
	248	3.83	CH ₃ CN (1 · 10 ⁻⁴)	H _a 9.93	H _b 9.76
	311	3.67	C ₂ H ₅ OH (1 · 10 ⁻⁴)	H _c 9.93	H _d 9.76
	248	4.03			
	310	3.78			
	250	4.29	CH ₃ CN (4.62 · 10 ⁻⁵)	H _b 9.61	H _c 9.93
	274	4.12		H _d 9.81	
	312	4.08			
	215	3.91	C ₂ H ₅ OH (5 · 10 ⁻⁵)	H _a 9.96	H _b 8.86
	285	3.94		H _c 8.7	H _d 4.8
	213	3.92	CH ₃ CN (5 · 10 ⁻⁵)	H _a 9.93	H _b 8.86
	266	3.64		H _c 8.66	H _d 4.83
	341	3.26		H _e 8.33	
8 a					

Experimenteller Teil

4-Amino-6-chlor-5-pyrimidincarbaldehyde

Allgemeines: In die Lösung des entsprechenden 4,6-Dichlor-5-pyrimidincarbaldehyds in absolut. Benzol leitet man trockenes Ammoniakgas bis zur Beendigung der Niederschlagsbildung ein, lässt über Nacht stehen, filtriert den Niederschlag ab, engt das Filtrat zur Trockne ein, vereinigt den Rückstand mit dem abfiltrierten Niederschlag, wäscht gut mit Wasser aus und kristallisiert aus absolut. Äthanol um.

4-Amino-6-chlor-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd: Aus 33.0 g (0.172 mol) 4,6-Dichlor-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd¹⁾ in 600 ml absolut. Benzol erhält man 25.0 g (85%) vom Schmp. 183 – 186°C (Zers.). Die Analysenprobe wurde nochmals aus Ligroin umkristallisiert, Schmp. 192 – 193°C (Zers.).

C₆H₆ClN₃O (171.6) Ber. C 42.00 H 3.53 Cl 20.66 N 24.49
Gef. C 42.18 H 3.68 Cl 20.68 N 24.28

4-Amino-6-chlor-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd: 40.0 g (0.158 mol) 4,6-Dichlor-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd¹⁾ in 300 ml absolut. Benzol ergeben mit Ammoniak bei 50 – 60°C nach 16 h 26.5 g (71%) vom Schmp. 172 – 174°C (Zers.). Aus Ligroin Schmp. 174 – 176°C.

C₁₁H₈ClN₃O (233.6) Ber. C 56.56 H 3.45 Cl 15.81 N 17.99
Gef. C 56.66 H 3.52 Cl 15.41 N 18.09

4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyde (1)

Allgemeines: Die 4-Amino-6-chlor-5-pyrimidincarbaldehyde werden in absolut. Methanol in Gegenwart von Magnesiumoxid und 10proz. Palladium/A-Kohle bei 40°C hydriert (ca. 10 – 13 h). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird dieser mehrmals mit heißem Methanol

ausgewaschen; die vereinigten methanolischen Filtrate werden auf 10–20 ml eingeengt, der Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit dem abfiltrierten Niederschlag vereinigt und aus wenig Wasser umkristallisiert.

4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd (1a): Aus 8.7 g (55 mmol) 4-Amino-6-chlor-5-pyrimidincarbaldehyd¹¹⁾ in 150 ml absol. Methanol mit 1.2 g 10proz. Pd/C und 2.0 g MgO (H₂-Verbrauch = 1.23 Liter bei 0°C/760 Torr). Ausb. 6.0 g (90%), Schmp. 190–192°C. Aus Wasser in Gegenwart von A-Kohle Schmp. 192–193°C (Lit.⁵⁾ 179–181°C).

C₅H₅N₃O (123.1) Ber. C 48.78 H 4.10 N 34.14 Gef. C 48.78 H 4.40 N 34.17

4-Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd (1b): Aus 6.5 g (37 mmol) 4-Amino-6-chlor-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd in 100 ml absol. Methanol mit 1.0 g Pd/C und 1.5 g MgO (H₂-Verbrauch = 0.85 Liter bei 0°C/760 Torr), Ausb. 4.7 g (90%), Schmp. 192–198°C, aus Äthanol Schmp. 197–198°C (Lit.¹²⁾ 196°C).

C₆H₇N₃O (137.1) Ber. C 52.56 H 5.15 N 30.65 Gef. C 52.38 H 5.06 N 30.73

4-Amino-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd (1c): Aus 13.0 g (55 mmol) 4-Amino-6-chlor-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd in 200 ml absol. Methanol mit 3.0 g Pd/C und 3.0 g MgO (H₂-Verbrauch = 1.24 Liter bei 0°C/760 Torr). Ausb. nach Umkristallisieren aus Ligroin 10.5 g (95%), Schmp. 173–176°C, aus Ligroin in Gegenwart von A-Kohle Schmp. 178 bis 180°C.

C₁₁H₉N₃O (199.2) Ber. C 66.32 H 4.56 N 21.10 Gef. C 66.42 H 4.65 N 21.21

4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd-acetal (2)

Allgemeines: Die Lösung von **1**, *p*-Toluolsulfonsäure und Orthoameisensäure-trimethylester in absol. Methanol wird 8 h unter Rückfluß gekocht, anschließend gibt man Kaliumhydroxid in Methanol zu, filtriert nach 20 min den Niederschlag ab, wäscht ihn gut mit Methanol aus, engt das Filtrat zur Trockne ein, sublimiert den Rückstand sofort aus dem Reaktionskolben bei 60–80°C/10⁻² Torr heraus, nimmt das Sublimat in heißem Ligroin auf und kristallisiert die beim Abkühlen ausgefallenen farblosen Kristalle nochmals aus Ligroin um.

4-Amino-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetal (2a): Aus 3.0 g (24 mmol) **1a**, 4.0 g (23 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure (aus Chloroform umkristallisiert), 12.7 g (0.12 mol) Orthoameisensäureester, 100 ml absol. Methanol und 1.3 g (24 mmol) Kaliumhydroxid in Methanol erhält man 3.5 g (87%) vom Schmp. 78–79°C.

C₇H₁₁N₃O₂ (169.1) Ber. C 49.67 H 6.50 N 24.84 Gef. C 49.72 H 6.38 N 25.24

4-Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetal (2b): Aus 2.1 g (15 mmol) **1b**, 2.6 g (15 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure, 8.0 g (75 mmol) Orthoameisensäureester, 50 ml absol. Methanol und 0.85 g (15 mmol) Kaliumhydroxid in Methanol Ausb. 2.6 g (96%) vom Schmp. 105°C.

C₈H₁₃N₃O₂ (183.2) Ber. C 52.44 H 7.15 N 22.94 Gef. C 52.30 H 6.89 N 22.83

4-Amino-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetal (2c): Aus 6.0 g (30 mmol) **1c**, 5.2 g (30 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure, 16.0 g (0.15 mol) Orthoameisensäureester, 100 ml absol. Methanol und 1.7 g (30 mmol) Kaliumhydroxid in Methanol erhält man nach 12 h 5.9 g (80%) vom Schmp. 117–118°C. Eine quantitative Ausb. wird nur erhalten, wenn die Mutterlauge eingeengt wird, da **2c** in Ligroin gut löslich ist.

C₁₃H₁₅N₃O₂ (245.3) Ber. C 63.65 H 6.16 N 17.13 Gef. C 63.47 H 6.17 N 17.19

¹¹⁾ H. Bredereck, G. Simchen und A. A. Santos, Chem. Ber. **100**, 1344 (1967).

¹²⁾ Takeda Kagakuyukuhin K. K. (Erf. M. Sekiya und M. Imaida), Japan. Pat. 172540, April 24, 1946 [C. A. **43**, 7051 h (1949)].

4-(4-Amino-5-pyrimidinylmethylenamino)-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetale (3a): 1.69 g (10 mmol) 2a werden mit 0.81 g (10 mmol) *s*-Triazin in 25 ml absol. Benzol bei 100°C (Badtemp.) 72 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Benzol bis auf wenige ml abdestilliert, der Rückstand (500 mg gelber Niederschlag vom Schmp. 150–158°C) wird aus Tetrahydrofuran umkristallisiert, Ausb. 450 mg (32%), Schmp. 162–164°C.

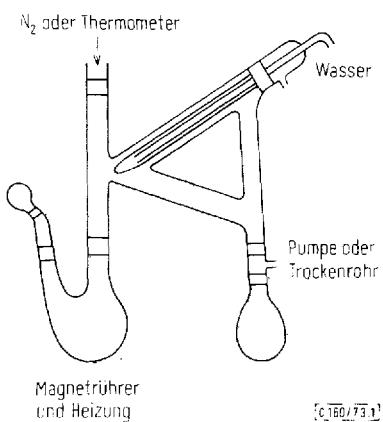
C₁₂H₁₄N₆O₂ (274.3) Ber. C 52.55 H 5.14 N 30.63 Gef. C 52.35 H 5.09 N 30.44

4-(4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinylmethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetale (3b): 915 mg (5 mmol) 2b und 405 mg (5 mmol) *s*-Triazin werden unter Feuchtigkeitsausschluß gut verrieben und in der abgebildeten Apparatur unter Rühren mit einem Magnetührer 40 min in einem auf 120°C vorgeheizten Ölbad erhitzt. Die Schmelze verfestigt sich nach 40 min zu einer gelblichen Masse und verändert sich bei weiterem Erhitzen nicht. Sie wird aus 20 ml absol. Tetrahydrofuran umkristallisiert, Rohausb. nach Einengen des Filtrats bis zur Trockne und Aufnehmen des Rückstandes mit absol. Benzol 650 mg gelbe Blättchen vom Schmp. 198–202°C. Aus Benzol in Gegenwart von Λ -Kohle Reinausb. 600 mg (79%), Schmp. 205–208°C.

C₁₄H₁₈N₆O₂ (302.3) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.78 H 5.97 N 27.29

4-(4-Amino-2-phenyl-5-pyrimidinylmethylenamino)-2-phenyl-5-pyrimidincarbaldehyd-dimethylacetale (3c): 1.0 g (4 mmol) 2c und 0.33 g (4 mmol) *s*-Triazin werden in die abgebildete Apparatur gebracht, die auf 120°C vorgeheizt ist. Man erhält sofort eine Schmelze, die bei Erhöhung der Badtemp. auf 140°C gelb und fest wird. Nach 10 min wird das feste Produkt mit absol. Benzol aufgenommen (Rohausb. 850 mg vom Schmp. 220–232°C) und mehrmals aus Benzol oder Ligroin umkristallisiert. Reinausb. 700 mg (82%), Schmp. 226–229°C.

C₂₄H₂₂N₆O₂ (426.5) Ber. C 67.58 H 5.20 N 19.70 Gef. C 67.55 H 5.24 N 19.10



Schmelzapparatur zur Darstellung von 3b, c, 4a, c

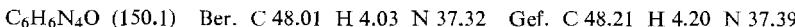
Pyrimido[4,5-*d*]pyrimidin (4a): 1.69 g (10 mmol) trockenes 2a und 2.42 g (50 mmol) trockenes *s*-Triazin werden unter Feuchtigkeitsausschluß gut verrieben und unter hochgereinigtem Stickstoff in der abgebildeten Schmelzapparatur 70 min auf 130°C (Badtemp.) erhitzt. Das Produkt wird unter Stickstoff mit 50 ml absol. Benzol kurz erwärmt, die Lösung unter Stickstoff filtriert, eingeengt und das zurückbleibende Öl bei 110°C/10⁻² Torr sublimiert. Rohausb. 640 mg. Das farblose Sublimat wird in absol. Acetonitril gelöst und nach Stichenlassen über Nacht von wenig farblosem Niederschlag filtriert. Die Lösung wird zur

Trockne eingeengt, der Rückstand mit absol. Tetrahydrofuran oder absol. Benzol aufgenommen und in den Kühlschrank gestellt. Nach einiger Zeit fallen farblose, sehr hygroscopische Kristalle aus, Ausb. 270 mg (20%), Schmp. 170–185°C (Zers.). Die Analysenprobe wurde nochmals sublimiert, Schmp. 193°C (Zers.).



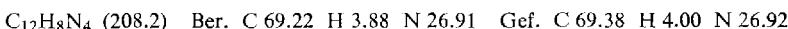
Die Verbindung ist im Trockenrohr über geglühtem Natriumsulfat nur 2–3 Tage haltbar.

Der in Benzol unlösliche Rückstand – 200 mg – wird mit absol. Äthanol umkristallisiert. Ausb. 150 mg (10%) gelbe Kristalle von *4-Hydroxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin* (**5a**), Schmp. 210–213°C (Zers.).

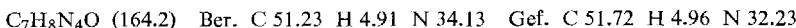


Die Verbindung ist ebenfalls nur 2–3 Tage im Trockenrohr über geglühtem Natriumsulfat haltbar.

2-Phenylpyrimido[4,5-d]pyrimidin (**4c**): Aus 2.45 g (10 mmol) **2c** und 4.05 g (50 mmol) *s*-Triazin erhält man, wie vorstehend beschrieben, nach 45 min bei 150–160°C (Badtemp., innen 120°C) ein rotbraunes Festprodukt, das nach Abkühlen mit 40 ml absol. Aceton kurz aufgekocht und abfiltriert wird: 1.0 g Rohprodukt, Schmp. 237–239°C, aus absol. Methylenchlorid 0.80 g (38%), Schmp. 236–237°C.

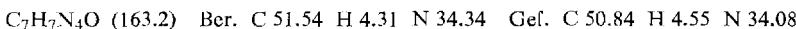


4-(Aminomethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidincarbaldehyd (**7**): 1.2 g (6.6 mmol) **2b** und 2.7 g (33 mmol) *s*-Triazin werden, wie unter **4a** beschrieben, umgesetzt, jedoch wird das Ölbad erst während der Reaktion von 40 auf 140°C hochgeheizt; die Innentemp. im Schmelzgefäß beträgt so konstant 110°C. Nach 55 min wird die Schmelze unter Stickstoff in 50 ml absol. Methylenchlorid aufgenommen, vom Ungleisten (0.5 g vom Schmp. 216°C, Zers.) abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingeengt, der Rückstand bei 140°C/10⁻² Torr sublimiert und das Rohprodukt (200 mg gelbliche Kristalle, die an der Luft sofort zerfließen, später aber wieder fest werden, Schmp. 120–145°C, Zers.) nochmals sublimiert. Ausb. 120 mg (12%), Schmp. 150–154°C (Zers.).



Die Substanz ist zersetzungsfähig und sehr feuchtigkeitsempfindlich.

4-Methoxy-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin (**8a**): 1.26 g (7.3 mmol) **2a**, 1.8 g (22 mmol) *s*-Triazin und 10 ml absol. Benzol werden im Bombenrohr mit möglichst wenig Luftraum eingeschmolzen. Nach 24 h Erhitzen auf 150°C lässt man erkalten, öffnet und nimmt in absol. Benzol auf. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand, der aus zwei Stoffen besteht, wie dünnenschichtchromatographisch nachgewiesen wurde, wird bei 80°C/10⁻² Torr sublimiert: 500 mg (40%) **2a**, Schmp. 70–77°C. Der Sublimationsrückstand wird in viel absol. Methylenchlorid gelöst, beim Einengen dieser Lösung fallen 200 mg gelbe Kristalle vom Schmp. 150–216°C aus, aus absol. Methanol in Gegenwart von A-Kohle 150 mg (13%) **8a**, Schmp. 190–195°C (Zers.).



4-Methoxy-7-methyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin (**8b**): 915 mg (5 mmol) **2b** und 1.22 g (15 mmol) *s*-Triazin werden wie vorstehend 20 h bei 150°C im Bombenrohr umgesetzt. Nach Aufnehmen der erkalteten Schmelze in absol. Benzol, Abfiltrieren vom Unlöslichen und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand bei 80–100°C/10⁻² Torr sublimiert. Man erhält 20 mg einer farblosen Substanz, die aus Petroläther umkristallisiert werden kann, jedoch sehr wenig haltbar ist und sich unter Gelbfärbung zersetzt, Schmp.

104–106°C, vermutlich handelt es sich um 4-(Aminomethylenamino)-2-methyl-5-pyrimidin-carbaldehyd-dimethylacetal (**9b**).

Der in Benzol unlösliche Rückstand wird in viel absol. Tetrahydrofuran aufgenommen, eine kleine Probe des Rückstands wird in absol. Dimethylformamid gelöst. Aus dieser Lösung werden mit Äther 30 mg sehr hygroskopisches **8b** ausgefällt, Schmp. 200–220°C (Zers.).

Die Tetrahydrofuran-Lösung wird mit kalt gesättigter Pikrinsäurelösung (in Tetrahydrofuran) versetzt; das ausfallende, ebenfalls hygroskopische *Pikrat* wird unter Stickstoff abfiltriert, Ausb. 500 mg (25%) vom Schmp. 154–170°C (Zers.).

[C₈H₁₁N₄O]C₆H₂N₃O₇ (407.3) Ber. C 41.28 H 3.22 N 24.07 Gef. C 42.45 H 3.31 N 23.42

[160/73]