

λ_{\max} : 252, 285, 294 m μ ($\epsilon = 10500, 3300, 3200$). IR-Spektrum: —C C— 2220; COOR 1705; Pyridin 1550 cm $^{-1}$.

C₁₆H₁₉O₄N (289.3) Ber. C 66.42 H 6.62 Gef. C 66.43 H 6.66

2.6-Dimethyl-4-[β -phenyl-äthynyl]-1.4-dihydro-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (XIX): 0.05 Mol Phenyl-propargylaldehyd gab man zu 0.1 Mol β -Amino-crotonsäure-äthylester, in 50 ccm Methanol gelöst, und erwärmte 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Erkalten wurden die Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert, Schmp. 192°. λ_{\max} : 347, 234 m μ ($\epsilon = 7600, 25400$).

C₂₁H₂₃O₄N (353.4) Ber. C 71.37 H 6.56 Gef. C 71.33 H 6.57

WOLFGANG PFLEIDERER

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, III¹⁾

ÜBER DIE DARSTELLUNG VON 4.5-DIAMINO-PYRIMIDINEN

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

(Eingegangen am 3. Juli 1957)

Es wird eine Methode beschrieben, mit der es gelingt, schwerlösliche 5-Nitroso-4-amino-pyrimidin-Derivate in die entsprechend substituierten 4.5-Diamino-pyrimidin-Basen zu überführen.

4.5-Diamino-pyrimidin-Derivate stellen wichtige Zwischenprodukte bei Purin- und Pteridinsynthesen dar, da sie mit C₁- und C₂-Bausteinen in glatter Reaktion die gewünschten Heterocyclen liefern.

Als Vorstufen dieser *o*-Diamine dienen im allgemeinen 5-Nitro-4-amino- bzw. 5-Nitroso-4-amino-pyrimidine, die bei Alkohollöslichkeit am zweckmäßigsten mit Raney-Nickel und Wasserstoff reduziert werden²⁾, während sich für die schwerlöslichen 5-Nitroso-4-amino-Derivate die Reduktion mit Natriumdithionit in wäßrig-alkalischem Medium³⁾ am besten bewährt hat. Der Nachteil dieser zweiten Methode besteht nun aber darin, daß die 4.5-Diamino-pyrimidine nicht als freie Basen⁴⁾, sondern nur in Form ihrer schwerlöslichen Sulfate aus der Reaktionslösung abgetrennt werden können. Da wir jedoch im Rahmen unserer Pteridinsynthesen auf die freien 4.5-Diamino-pyrimidin-Basen angewiesen waren und deren Darstellung aus

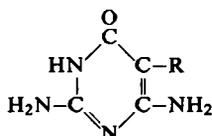
¹⁾ II. Mitteil.: W. PFLEIDERER und H. MOSTHAF, Chem. Ber. **90**, 738 [1957].

²⁾ R. K. ROBINS, K. L. DILLE, C. H. WILLITS und B. E. CHRISTENSEN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 263 [1953]; K. L. DILLE und B. E. CHRISTENSEN, ebenda **76**, 5087 [1954]; K. L. DILLE, M. L. SUTHERLAND und B. E. CHRISTENSEN, J. org. Chemistry **20**, 171 [1955].

³⁾ M. T. BOGERT und D. DAVIDSON, J. Amer. chem. Soc. **55**, 1667 [1933].

⁴⁾ Eine Ausnahme bildet das 2-Mercapto-4.5-diamino-uracil. A. ALBERT, D. J. BROWN und G. CHEESEMAN, J. chem. Soc. [London] **1951**, 482.

den stabilen Sulfaten infolge oxydativer Selbstkondensationen⁵⁾ beim Neutralisieren nicht gelingt, haben wir den früher von uns gefundenen Weg⁶⁾ weiter ausgebaut und auf seine allgemeine Anwendbarkeit hin geprüft. Das 2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidin, welches erstmals von W. TRAUBE⁷⁾ durch Reduktion von 5-Nitroso-2.4-diamino-6-hydroxy-pyrimidin mit Ammoniumsulfid erhalten worden war, ist unseres Wissens nur als Sulfat analysiert worden, während die freie Base (IV) bis heute anscheinend noch nicht analysenrein gewonnen werden konnte. Zu ihrer Darstellung haben wir 2.4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin (I) im „Eintopfverfahren“⁸⁾



- I: R = H
 II: R = NH·CHO
 III: R = NH₂; Dihydrochlorid
 IV: R = NH₂

in Formamid nitrosiert, reduziert und gleichzeitig formyliert, wobei in guter Ausbeute das 2.4-Diamino-5-formylamino-6-hydroxy-pyrimidin (II) erhalten wurde; dieses ließ sich durch Kochen mit methanolischer Salzsäure in das Dihydrochlorid III überführen. Im Gegensatz zum schwerlöslichen Sulfat kann nun aus dem Hydrochlorid durch Neutralisation mit wäßrigem Ammoniak in Gegenwart geringer Mengen farblosen Ammoniumsulfids die fast farblose 2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidin-Base (IV) gewonnen werden, die sich dann aber beim Trocknen grau bis violett verfärbt. Die anschließend durchgeführte C,H,N-Elementaranalyse bestätigt die Struktur IV.

Auf die gleiche Weise haben wir auch das isomere 4.5.6-Triamino-2-hydroxypyrimidin dargestellt, das bisher ebenfalls nur in Form seines Sulfates⁹⁾ beschrieben wurde. Die freie Base verfärbt sich nicht beim Trocknen im Gegensatz zu IV.

Bei der Synthese des 1-Methyl-4.5-diamino-uracils (IX) auf dem von M. ENGELMANN¹⁰⁾ eingeschlagenen Wege stellt sich heraus, daß die Spaltung des 1-Methyl-2-methoxy-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidins mittels Salzsäure für die Gewinnung der freien Base nicht zum Erfolg führt. Wir haben aus diesem Grunde schon im 1-Methyl-2-methoxy-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (V) die Methoxygruppe mit konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur abgespalten und so in sehr guter Ausbeute das noch nicht beschriebene 1-Methyl-4-amino-uracil (VI) erhalten. Durch Nitrosierung mit Natriumnitrit in essigsaurer Lösung erhält man das violette 5-Nitrosoderivat VII, das in bekannter Weise dann durch Reduktion mittels Natriumdithionits in Formamid in glatter Reaktion zum 1-Methyl-4-amino-5-formylamino-uracil (VIII) umgesetzt werden kann. Die Darstellung des freien 1-Methyl-4.5-diamino-

⁵⁾ E. C. TAYLOR, jr., H. M. LOUX, E. A. FALCO und G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 2243 [1955].

⁶⁾ H. BREDERECK, I. HENNIG und W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **86**, 321 [1953]; H. BREDERECK, I. HENNIG, W. PFLEIDERER und G. WEBER, ebenda **86**, 333 [1953].

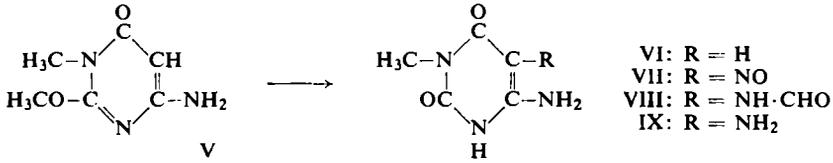
⁷⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 1377 [1900].

⁸⁾ H. BREDERECK und A. EDENHOFER, Chem. Ber. **88**, 1306 [1955].

⁹⁾ H. WIELAND und R. LIEBIG, Liebigs Ann. Chem. **555**, 146 [1944]; A. BENDICH, J. F. TINKER und G. B. BROWN, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3109 [1948].

¹⁰⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **42**, 177 [1909].

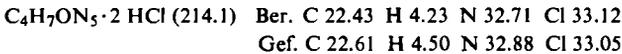
uracils (IX) erfordert jetzt nur wieder eine Spaltung mit methanolischem HCl sowie eine Neutralisation des Hydrochlorids durch wäßriges Ammoniak.



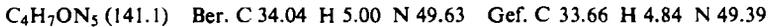
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4-Diamino-5-formylamino-6-hydroxy-pyrimidin (II): 20 g *2.4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidinsulfat* und 10 g *Natriumnitrit*, in 120 ccm *Formamid* suspendiert, werden nach Erwärmen auf 60° unter Rühren tropfenweise mit 25 ccm *Ameisensäure* versetzt. Unter leichter Temperatursteigerung findet Nitrosierung statt. Die Suspension der roten Nitrosoverbindung wird danach auf 110° erhitzt und dann portionsweise mit kleinen Mengen *Natriumdithionit* versetzt, bis Farbumschlag nach Gelb eingetreten ist. Die Temperatur, die bei diesem Reduktionsprozeß ansteigt, sollte 130° nicht übersteigen. Nach Erkalten wird der abgeschiedene dicke Brei scharf abgesaugt und nach Waschen aus 1 l Wasser unter Zugabe von wenig Aktivkohle umkristallisiert: 14 g farblose Kristalle vom Schmp. > 340°.

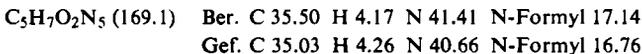
2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin-dihydrochlorid (III): 10 g *II* werden mit 150 ccm 10 bis 15-proz. absol. methanolischer Salzsäure 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man saugt scharf ab, wäscht mit Methanol und trocknet im Trockenschrank. Ausb. 10,5 g vom Schmp. > 340°.



2.4.5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin (IV): 5 g *III* werden in 100 ccm Wasser bei Zimmertemperatur gelöst und nach Zugabe von 1 ccm farblosem Ammoniumsulfid mit 5 n Ammoniak bis p_{H} 7-8 neutralisiert. Der abgeschiedene weiße Niederschlag wird sofort abgesaugt und nach Waschen mit Wasser und Äthanol im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet. Die Substanz verfärbt sich beim Trocknen violett. Ausb. 3.1 g vom Schmp. > 340°.



4.6-Diamino-5-formylamino-2-hydroxy-pyrimidin: 9 g *4.6-Diamino-2-hydroxy-pyrimidinsulfat*⁹⁾ und 4.5 g *Natriumnitrit* werden in 54 ccm *Formamid* suspendiert und bei 60° durch tropfenweise Zugaben von 10 ccm *Ameisensäure* nitrosiert. Man erwärmt die rote Suspension weiter auf 110° und setzt dann in kleinen Mengen portionsweise *Natriumdithionit* zu, bis Gelbfärbung eingetreten ist. Die Temp. darf 130° nicht übersteigen. Man läßt abkühlen und saugt den Niederschlag ab. Umkristallisation aus viel Wasser mit Tierkohle: 3 g farblose Kristalle vom Schmp. > 350°.



4.5.6-Triamino-2-hydroxy-pyrimidin: 3 g vorst. Verbindung werden in 50 ccm 10 bis 15-proz. methanol. Salzsäure 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird scharf abgesaugt und nach Waschen mit Alkohol im Trockenschrank getrocknet. Ausb. 3 g. Das *Hydrochlorid* wird dann bei Zimmertemp. in Wasser gelöst und unter Rühren mit 1 n Ammoniak bis p_{H} 7 neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird gesammelt, mit Äthanol gewaschen

und im Trockenschrank getrocknet: 1.7 g farblose bis schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. $> 340^{\circ}$.

$C_4H_7ON_5$ (141.1) Ber. C 34.04 H 5.00 N 49.63 Gef. C 34.11 H 5.29 N 49.70

2-Methoxy-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin: 27.5 g *O-Methylharnstoff-hydrochlorid* und 30 g *Cyanessigsäure-methylester* werden durch 4stdg. Kochen in Alkoholatlösung (hergestellt durch Lösen von 12 g Na in 200 ccm absol. Methanol) kondensiert. Man filtriert vom abgeschiedenen NaCl ab und engt zum Sirup ein. Der Rückstand wird in warmem Wasser aufgenommen und mit Essigsäure angesäuert. Nach Abkühlen wird der Kristallbrei abgesaugt und aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. 25 g glänzende Blättchen vom Schmp. $227-229^{\circ}$ (keine klare Schmelze).

$C_5H_7O_2N_3$ (141.1) Ber. C 42.55 H 5.00 N 29.78 Gef. C 42.39 H 4.94 N 30.27

1-Methyl-2-methoxy-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (V): 7 g vorst. Verbindung werden mit 75 ccm 1 *n* NaOH versetzt und bei 15° Wasserbadtemperatur und starkem Rühren durch langsames Zutropfen von 7.5 ccm *Dimethylsulfat* methyliert. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Der ausgefallene Niederschlag wird durch Eiskühlung des Reaktionsgefäßes noch vermehrt und dann abgesaugt. Nach Umkristallisation aus Wasser wird im Trockenschrank getrocknet: 4.4 g farblose Kristalle vom Schmp. $233-235^{\circ}$, ab $245-250^{\circ}$ erneutes Festwerden.

$C_6H_9O_2N_3$ (155.2) Ber. C 46.44 H 5.85 N 27.08 Gef. C 46.70 H 6.36 N 26.80

1-Methyl-4-amino-uracil (VI): 3.7 g *V* werden mit 36 ccm konz. Salzsäure bei Zimmertemperatur versetzt. Unter Gasentwicklung findet eine Umwandlung des Niederschlags statt. Nach 12 Stdn. wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert: 2.9 g farblose Kristalle vom Schmp. 327° .

$C_5H_7O_2N_3$ (141.1) Ber. C 42.55 H 5.00 N 29.78 Gef. C 42.67 H 5.08 N 29.88

1-Methyl-4-amino-5-nitroso-uracil (VII): Die Lösung von 5 g *1-Methyl-4-amino-uracil* in kochendem Wasser wird mit 5 g *Natriumnitrit* versetzt und durch langsame Zugabe von 20 ccm *Essigsäure* nitrosiert. Die Nitrosoverbindung scheidet sich sofort in violetten Kristallen ab. Nach Abkühlen wird abgesaugt, gewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Ausb. 5.5 g vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

$C_5H_6O_3N_4$ (170.1) Ber. C 35.30 H 3.55 N 32.93 Gef. C 35.44 H 3.56 N 32.88

1-Methyl-4-amino-5-formylamino-uracil (VIII): 17 g *VII* werden in 100 ccm *Formamid* und 15 ccm *Ameisensäure* suspendiert und dann nach Erwärmen auf 100° portionsweise mit kleinen Mengen *Natriumdithionit* bis zur Gelbfärbung versetzt. Die Temperatur darf bei diesem Prozeß 135° nicht übersteigen. Beim Abkühlen scheidet sich ein dicker Kristallbrei ab, der nach 12 Stdn. abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 12 g vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

$C_6H_8O_3N_4$ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 N-Formyl 15.59
Gef. C 38.98 H 4.87 N 30.31 N-Formyl 15.80

1-Methyl-4.5-diamino-uracil-hydrochlorid: 4.8 g *VIII* werden mit 100 ccm 10-proz. methanolischer Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt ab und trocknet im Vakuumexsikkator über KOH. Ausb. 4 g vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

$C_5H_8O_2N_4 \cdot HCl$ (206.6) Ber. C 31.18 H 4.70 N 29.09 Gef. C 31.30 H 4.90 N 29.02

1-Methyl-4.5-diamino-uracil (IX): 3 g des Hydrochlorids werden in 30 ccm Wasser suspendiert und mit 1 *n* Ammoniak bis *pH* 7–8 neutralisiert. Der hellgelbliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Ausb. 2.2 g vom Schmp. $> 340^{\circ}$.

$C_5H_8O_2N_4$ (156.1) Ber. C 38.46 H 5.16 N 35.88 Gef. C 38.00 H 5.19 N 36.02

*1-Methyl-2-methoxy-4-amino-5-nitroso-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: Die Lösung von 3 g V in heißem Wasser wird mit 3 g *Natriumnitrit* versetzt und mit 10 ccm *Essigsäure* angesäuert. Die abgeschiedene violette Nitrosoverbindung wird nach dem Abkühlen abgesaugt und nach Umkristallisation aus Äthanol im Vakuumexsikkator getrocknet. Aus Alkohol 3 g blaue Nadeln vom Schmp. 104° (Zers.), die sich mit Wasser violett färben.

$C_6H_8O_3N_4$ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 OCH₃ 15.76

Gef. C 39.12 H 4.55 N 29.90 OCH₃ 16.02

*1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: 1.8 g vorst. Verbindung werden mit 1 g Raney-Nickel in 50 ccm absol. Methanol durch Wasserstoff in der Schüttelbirne reduziert. Nach Aufnahme der theoret. Wasserstoffmenge (0.224 ccm) wird vom Raney-Nickel abfiltriert und i. Vak. das Methanol abgezogen. Der Rückstand wird aus Xylol unter Zugabe von Tierkohle umkristallisiert: 1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 160°.

$C_6H_{10}O_2N_4$ (170.2) Ber. C 42.35 H 5.92 N 32.93 OCH₃ 18.23

Gef. C 42.65 H 5.89 N 32.79 OCH₃ 17.95

FRIEDHELM KORTE und HANS MACHLEIDT

Zur chemischen Klassifizierung von Pflanzen, XV¹⁾

ZUR KONSTITUTION DES GENTIOPIKRINS

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn und der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstituts der Universität Hamburg

(Eingegangen am 5. Juli 1957)

Es wird die Synthese des 3.3.5-Trimethyl-8-oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonans beschrieben, welches das Ringsystem des Gentiopikrins enthält.

Die Sicherung der Konstitution des Gentiopikrins²⁾ durch Synthese steht noch aus. Es sollte daher ein Verfahren zur Darstellung des stabilsten Abbauproduktes, des Hexahydrogentiogenins (I)³⁾, entwickelt werden. Synthesen für das I zugrunde liegende 8-Oxo-2.9-dioxa-bicyclo-[0.3.4]-nonan sind noch nicht bekannt. Dieses Ringsystem kommt auch in vielen Herzgift-, „Isoaglykonen“ der Konstitution II⁴⁾ vor.

5.6-Dihydro-4H-pyran-carbonsäure-(3)-chloride sind ohne Schwierigkeiten aus den Carbonsäuren (IV) darstellbar⁵⁾. Daher wurde der Carbonsäure-Aufbau nach F. ARNDT und B. EISTERT⁶⁾ zuerst an diesen Derivaten versucht. Jedoch reagieren weder V noch III mit Diazomethan in Äther oder Cyclohexan. Ein gleiches Verhalten zeigte das Säurechlorid VI⁷⁾. Auch der Versuch, über das aus VII und Lithiumaluminiumhydrid darstellbare VIII

1) XIV. Mittell.: F. KORTE und O. BEHNER, Chem. Ber. **89**, 2675 [1956].

2) F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 769 [1954]. 3) F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 780 [1954].

4) W. A. JACOBS und E. L. GUSTUS, J. biol. Chemistry **78**, 573 [1928]; W. A. JACOBS und R. C. ELDERFIELD, J. biol. Chemistry **114**, 597 [1936].

5) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **88**, 1676 [1955].

6) Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 204 [1935]; **69**, 1805 [1936].

7) F. KORTE und H. MACHLEIDT, Chem. Ber. **90**, 2137 [1957].