

WOLFGANG PFLEIDERER und ROLF LOHRMANN *)

Pteridine, XV¹⁾

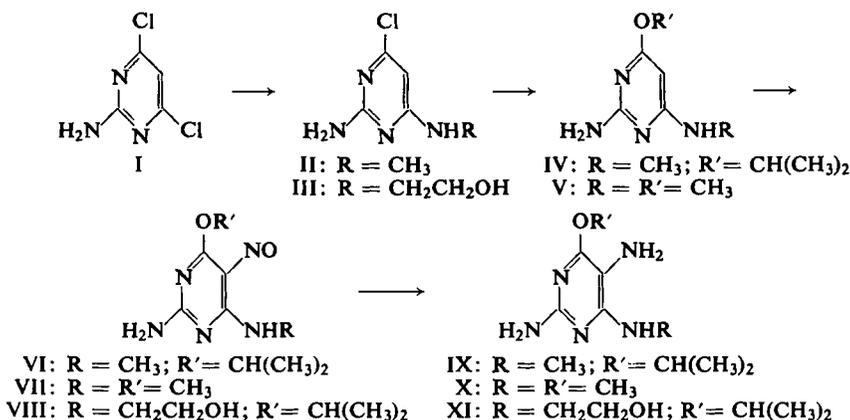
Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridinen

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

(Eingegangen am 28. März 1961)

Die Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridin-Derivaten wird beschrieben. Ihre Strukturen werden an Hand der UV-Absorptionsspektren, die auf den pK -Werten basieren, diskutiert.

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir gezeigt, daß sich die 2-Amino-4-alkoxy-pteridine im Gegensatz zu den 2-Amino-4-oxo-dihydroderivaten durch eine sehr gute Löslichkeit in organischen Solventien auszeichnen. Diese Untersuchungen haben wir nun durch die Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridinen und ihren entsprechenden 8-Alkylderivaten erweitert, um deren Verwendbarkeit als Ausgangsprodukte für weitere Umsetzungen in organischer Phase prüfen zu können. Die Darstellung der neuen Pteridinderivate erfolgte fast ausschließlich auf dem Weg über die sogenannte Isay-Reaktion³⁾, d. h. im vorliegenden Falle durch Kondensation der 2.4.5-Triamino-6-alkoxy- bzw. 2.5-Diamino-4-alkylamino-6-alkoxy-pyrimidine mit α -Ketosäureestern und Oxalsäure-diäthylester. Da uns aus früheren Untersuchungen²⁾ die 2.4.5-Triamino-6-alkoxy-pyrimidine zur Verfügung standen, mußten wir uns zunächst mit der Synthese der entsprechenden 4-Alkylaminoderivate befassen. Es zeigte sich, daß man hierzu am zweckmäßigsten vom 4.6-Dichlor-2-amino-pyrimidin (I)⁴⁾ ausgeht, das in erster Stufe mit Methylamin bzw. Colamin in wäßriger



*) Teil der Dissertat. R. LOHRMANN, Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

1) Als XIV. Mittell. zählen wir W. PFLEIDERER und E. C. TAYLOR, J. Amer. chem. Soc. **82**, 3765 [1960]; a) XIII. Mittell.: W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. **94**, 118 [1961].

2) W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. **94**, 12 [1961].

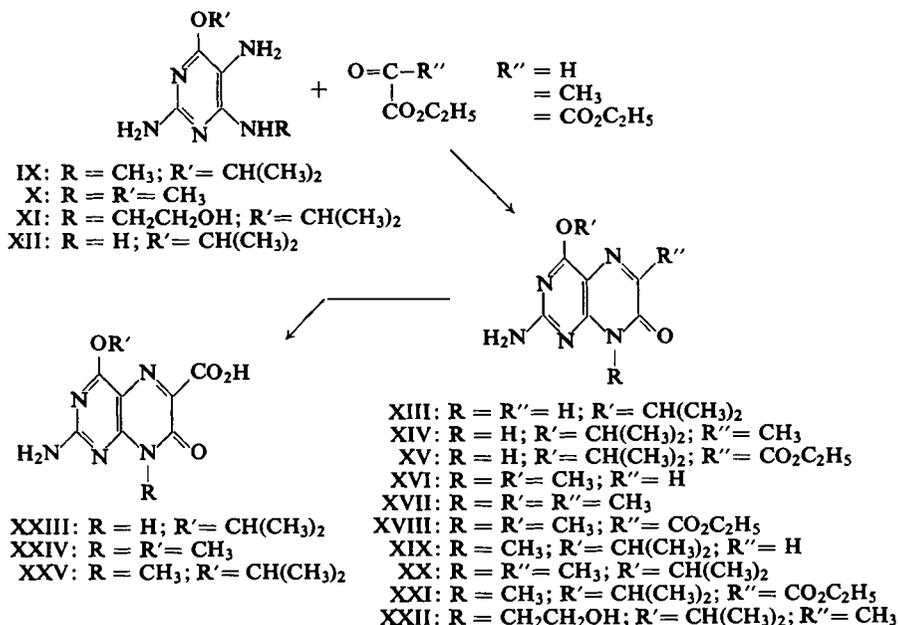
3) A. ALBERT, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **6**, 225 [1952].

4) E. BÜTTNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **36**, 2227 [1903].

oder alkoholischer Lösung bei 80–100° partiell zum 6-Chlor-2-amino-4-methylamino- (II) bzw. 6-Chlor-2-amino-4-[β -hydroxy-äthylamino]-pyrimidin (III) umgesetzt wird. Das zweite Chloratom kann dann unter der Einwirkung von Natriumalkoholaten bei erhöhter Temp. relativ leicht substituiert werden. Die umgekehrte Reaktionsfolge, bei der I primär mit Natriumisopropylat in das 4-Chlor-2-amino-6-isopropoxy-pyrimidin übergeführt und dieses dann mit Methylamin zur Reaktion gebracht wurde, scheiterte infolge der leichten Substituierbarkeit der Alkoxygruppe mit nucleophilen Agenzien.

Die Nitrosierungen der 2-Amino-4-alkylamino-6-alkoxy-pyrimidine mit Natriumnitrit in verd. Essigsäure verliefen wie erwartet glatt und auch die Reduktionen zu den entsprechenden 5-Aminoderivaten, die entweder katalytisch mit Wasserstoff und Raney-Nickel oder mit Natriumdithionit durchgeführt wurden, bereiteten keinerlei Schwierigkeiten.

Um bei den Kondensationen der 2,4,5-Triamino- und 2,5-Diamino-4-alkylamino-6-alkoxy-pyrimidine mit Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal, Brenztraubensäure-äthylester und Mesoxalsäure-diäthylester einen einheitlichen Reaktionsverlauf zu den 7-Oxo-dihydropteridinen zu gewährleisten, haben wir die freien Pyrimidinbasen mit den α -Ketosäureestern in methanolischer Lösung zur Reaktion gebracht. Dadurch wurde der pH-Wert als reaktionsbeeinflussender Faktor⁵⁾ bei der Kondensation im wesentlichen ausgeschaltet und der nucleophile Angriff der 5-Aminogruppe konnte im Primärschritt der Reaktion ungestört an der Carbonylgruppe der α -Ketosäureester erfolgen.



⁵⁾ R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **548**, 284 [1941]; G. B. ELION, G. H. HITCHINGS und P. B. RUSSELL, J. Amer. chem. Soc. **72**, 78 [1950].

Tab. 1. R_F -Werte von Pteridinen

	n-Butanol/5 <i>n</i> Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1 <i>p</i> -proz. NH ₃ (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH ₄ Cl	
	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ	R_F	254 m μ 365 m μ
XIII	0.67	B	0.55	B	0.39	B	0.45	B
XIV	0.68	B	0.56	B	0.38	B	0.42	B
XIX	0.84	B _L	0.82	B _L	0.52	B _L	0.60	B _L
XX	0.86	B _L	0.85	B _L	0.52	B _L	0.56	B _L
XVI	0.61	B _L	0.66	B _L	0.36	B _L	0.40	B _L
XVII	0.69	B _L	0.72	B _L	0.42	B _L	0.43	B _L
XXII	0.83	B _L	0.87	B _L	0.63	B	0.63	B
XXIII	0.42	B _S	0.27	B _S	0.62	B _S	0.59	B _S
XV	0.75	B _S	0.62	B _S	0.49	B _S	0.53	B _S
XXV	0.65	B	0.50	B	0.71	B	0.75	B
XXI	0.83	B	0.85	B	0.62	B	0.64	B
XXIV	0.32	B	0.28	B	0.55	B	0.63	B
XVIII	0.69	B	0.74	B	0.53	B	0.54	B
XXIX	0.72	B	0.56	B	0.28	B	0.38	B
XXX	0.69	B	0.71	B _L	0.26	B	0.29	B
XXVI	0.50	GR	0.32	GR	0.40	B _L	0.45	GR
XXVII	0.73	GR	0.62	GR	0.52	B _L	0.60	GR
Vergleichssubstanz: 1.3.6-Trimethyl-7- hydroxy-2.4-dioxo- tetrahydropteridin								
	0.70	B	0.50	B	0.50	B	0.60	B

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b G1. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ m μ und $\lambda = 365$ m μ werden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = blau, B_S = schwach blau, B_L = leuchtend blau, GR = grau

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

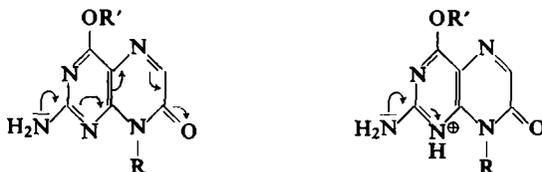
	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren		pH-Wert	Molekülart	
		λ_{\max} (m μ)	log ϵ_{\max}			
2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo- dihydropteridin (XIII)	0.74 ± 0.16	222 [290]	327	4.21 [3.83]	4.24	Kation + Neutralmol. 0 Monoanion -
	7.60 ± 0.2	232 280 345		4.01 3.65 4.23		
		223 255 336 [347]		4.58 3.85 4.21 [4.15]		
2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl- 7-oxo-dihydropteridin (XIV)	1.14 ± 0.13	222	327	4.22	4.27	+ 0
	7.8 ± 0.2	222 280 340		3.68 4.18		
8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy- 7-oxo-dihydropteridin (XIX)	0.17 ± 0.15	222 255 334 [3.46]		4.57 3.85 4.21 [4.14]		- + 0
		224 290 333		4.12 3.87 4.22		
		233 278 344		3.96 3.59 4.20		
6,8-Dimethyl-2-amino-4-iso- propoxy-7-oxo-dihydro- pteridin (XX)	0.40 ± 0.18	222 [295]	330	4.22 [3.95]	4.27	+ 0
		232 284 340		4.04 3.73 4.22		
8-Methyl-2-amino-4-methoxy- 7-oxo-dihydropteridin (XVI)	0.21 ± 0.08	222 290 331		4.14 3.89 4.24		+ 0
		232 279 343		4.03 3.66 4.22		
	0.55 ± 0.2	<220 [290]	330	>4.19 [3.91]	4.27	
6,8-Dimethyl-2-amino-4-methoxy- 7-oxo-dihydropteridin (XVII)		231 282 338		4.06 3.79 4.23		+ 0
	0.74 ± 0.1	222 [294]	329	4.26 [3.98]	4.23	
8-[β -Hydroxy-äthyl]-2-amino-4- isopropoxy-6-methyl-7-oxo- dihydropteridin (XXII)		234 286 342		4.05 3.76 4.22		+ 0
	0.35 ± 0.13	<220 [242]	348	>4.16 [4.00]	4.32	
2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo- dihydropteridin-carbonsäure-(6) (XXIII)	3.71 ± 0.11	232 [250]	374	4.12 [4.02]	4.26	+ 0 -
	8.32 ± 0.06	232	280 354	4.11	3.69 4.28	
		262 343 [350]		3.86 4.24 [4.21]		
2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo- dihydropteridin-carbonsäure-(6)- äthylester (XV)	0.35 ± 0.12	<220 [240]	350	>4.14 [3.99]	4.31	+ 0 -
	7.8 ± 0.2	235 255	376	3.83 3.71	4.18	
		230 265	358	4.58 3.91	4.23	

Tab. 2 (Fortsetzung)

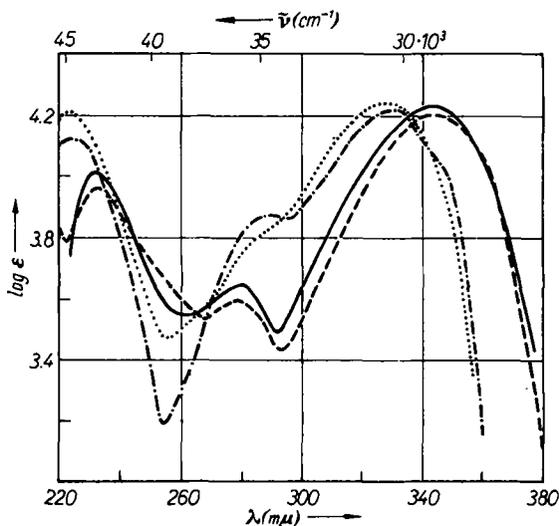
	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren			pH-Wert	Moleküllart	
		λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$				
8-Methyl-2-amino-4-isopropyl- oxy-7-oxo-dihydropteridin- carbonsäure-(6) (XXV)	-0.76 \pm 0.12	222 [247]	285 367	4.24 [3.87]	3.76 4.26	+ -2.7	
	3.53 \pm 0.08	233 260	386	3.94 3.96	4.40 4.40	0 1.0	
		232	283 353	4.09	3.66 4.28	6.0	-
8-Methyl-2-amino-4-isopropyl- oxy-7-oxo-dihydropteridin- carbonsäure-(6)-äthylester (XXI)	-0.46 \pm 0.08	232 [237]	289 358 255 378	4.17 [4.02]	3.86 4.31 3.98 4.40	+ -2.7 0 2.0	
		231 [250]	288 363	4.10 [3.87]	3.76 4.28	+ -2.7	
8-Methyl-2-amino-4-methoxy- 7-oxo-dihydropteridin- carbonsäure-(6) (XXIV)	-0.4 \pm 0.1	233 256	384	3.98 3.88	4.40 4.40	0 1.0	
	3.36 \pm 0.13	232	282 353	4.05	3.68 4.27	5.0	-
		232	288 359	4.00	3.71 4.29	+ -2.7	
8-Methyl-2-amino-4-methoxy- 7-oxo-dihydropteridin- carbonsäure-(6)-äthylester (XVIII)	-0.60 \pm 0.1	237 [260]	375	3.96 [3.84]	4.38	0 3.0	
		[235] [275]	357	[4.05] [3.68]	4.32	+ -1.9	
2-Amino-4-isopropoxy-6-cyan- 7-oxo-dihydropteridin (XXIX)	-0.17 \pm 0.08	236 256	377	4.01 4.01	4.41 4.41	0 4.0	
	5.95 \pm 0.13	231 [260]	375	4.69 [3.94]	4.39	9.0	-
		222 257 [276]	370	4.58 4.13 [3.98]	4.38	+ 2.0	
2,7-Diamino-4-isopropoxy- 6-cyan-pteridin (XXX)	4.10 \pm 0.13	235 [270]	382	4.69 [3.95]	4.40	0 7.0	
		245 329		3.91 4.15		+ -1.9	
2-Amino-4-isopropoxy-6,7-di- oxo-tetrahydropteridin (XXVI)	0.82 \pm 0.07	232 284 336		4.17 3.83 3.98		0 4.0	
	8.46 \pm 0.14	239 [275]	340	4.22 [3.81]	4.13	10.0	-
	12.2 \pm 0.2	242 280 340		4.30 3.81 4.19		14.0	-
8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy- 6,7-dioxo-tetrahydropteridin (XXVII)	0.53 \pm 0.11	[240] [300]	331	[3.91] [3.84]	4.13	+ -1.9	
	8.53 \pm 0.09	231 290 335		4.21 3.90 4.00		0 6.0	
		232 297 341		4.11 3.94 4.12		10.0	-

[] Schulter

Aus den weitgehend analogen Kurvenverläufen der UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle der 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridine und ihrer entsprechenden 8-Methylderivate kann man den eindeutigen Schluß ziehen, daß die 7-Hydroxygruppe ausschließlich in der Lactamkonfiguration vorliegt. Für die langwellige Absorption kann somit, in Analogie zu den Isoxanthopterinderivaten⁸⁾, wieder der durch die 2-Amino- und die 7-Carbonylgruppe begrenzte Chromophor verantwortlich gemacht werden.



Die identischen Spektren der Kationen lassen erkennen, daß die Protonierung jeweils an derselben Stelle des Moleküls erfolgt sein muß. Aus der hypsochromen Verschiebung der langwelligeren Absorptionsbande beim Übergang vom Neutramolekül zum Kation leiten wir ab, daß sehr wahrscheinlich das N-1-Atom das Proton aufgenommen hat. Das chromophore System wird auf diese Weise, und zwar infolge Überlagerung einer verstärkten Amidinium-Mesomerie zwischen dem N-1-Atom und der 2-Aminogruppe, geschwächt.



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von XIII (pH 5.0) — und XIX (pH 3.0) — — —, sowie der Kationen von XIII (pH -1.9) ····· und XIX (pH -1.9) · - · -

Bei den pK -Werten fällt auf, daß die Einführung einer Methylgruppe in 6-Stellung wohl die erwartete Basizitätszunahme mit sich bringt, die Methylierung am N-8-Atom

⁸⁾ W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. 94, 1 [1961].

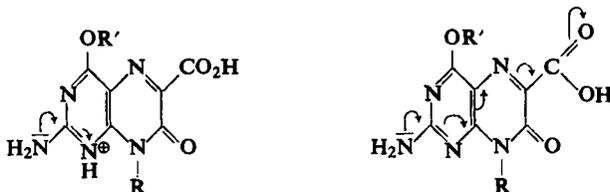
jedoch überraschenderweise ganz allgemein in dieser Reihe von einer Verminderung der Basenstärke begleitet ist.

Die pK -Werte und UV-Absorptionsspektren des 2-Amino-4-isopropoxy-6.7-dioxo-tetrahydropteridins (XXVI) und seines 8-Methylderivates (XXVII) weisen ebenfalls auf analoge Strukturverhältnisse hin.

Während sich die Spektren der Kationen bzw. Neutralmoleküle weitgehend entsprechen, unterscheiden sie sich im Falle der Monoanionen deutlich. Insbesondere erleiden die mittleren Absorptionsbanden gegenläufige Verschiebungen, die in der Weise gedeutet werden müssen, daß trotz der übereinstimmenden ersten sauren pK -Werte von XXVI und XXVII in ersterer Verbindung das H-Atom am N-8-Atom den acidesten Charakter besitzt. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen, die wir beim Leukopterin^{1a)} und seinen Derivaten gefunden haben. Auch bei den 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihren Estern finden wir die Erscheinung wieder, daß die 8-Methylderivate die schwächeren Basen darstellen. Hinsichtlich ihrer pK -Werte, die das Gleichgewicht Neutralmolekül zu Monoanion beschreiben, unterscheiden sich die beiden Carbonsäuren XXIII und XXV praktisch nicht.

Betrachtet man die UV-Absorptionsspektren der 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihrer Ester im Vergleich, so fällt einmal der weitgehend ähnliche Verlauf der Absorptionskurven ihrer Kationen bzw. ihrer Neutralmoleküle auf und zum andern beobachtet man nahezu völlige Identität bei den Monoanionen von XXIII und XXV. Diese Befunde sprechen einerseits für das Vorliegen einer Lactamgruppierung in 7.8-Stellung und andererseits bringen sie zum Ausdruck, daß die acideste Stelle in XXIII, wie erwartet, in der Carboxylgruppe lokalisiert ist.

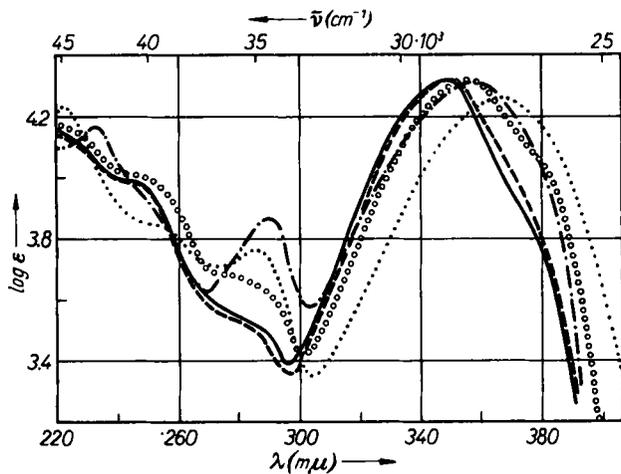
Beim Übergang der Kationen in ihre Neutralmoleküle finden wir wieder eine starke bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande vor. Die Gründe hierfür sind dieselben wie bei den oben besprochenen 2-Amino-4-alkoxy-7-oxo-dihydropteridin-Derivaten. Allerdings nehmen wir im Unterschied zu letzteren an, daß sich das für die langwellige Absorption verantwortliche chromophore System der 6-Carbonsäuren zwischen der 2-Aminogruppe als dem Elektronendonator und der Carbonylgruppe als dem Elektronenacceptor erstreckt.



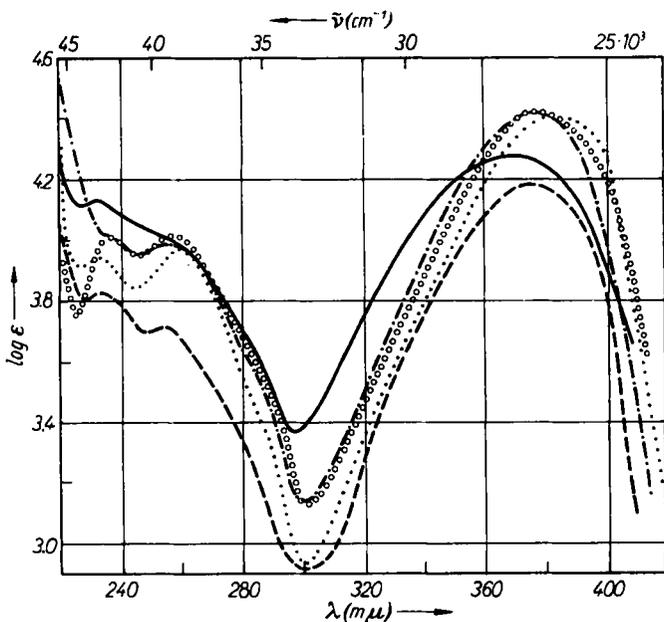
Das 2-Amino-4-isopropoxy-6-cyan-7-oxo-dihydropteridin (XXIX) ordnet sich auf Grund der Tatsache, daß es sich ebenfalls um ein Carbonsäurederivat handelt, zwanglos dem optischen Verhalten dieser Reihe unter.

Die Ursache der zu beobachtenden Bathochromie von 6–8 $m\mu$ der langwelligen Bande beim Übergang der neutralen Ester zu den entsprechenden Säureneutralmolekülen liegt sehr wahrscheinlich in einer Wechselwirkung zwischen der Carboxyl-

gruppe und der 7-Carbonylgruppe in Form einer Wasserstoffbrückenbindung begründet. Diese bringt eine zusätzliche Stabilisierung des Systems mit sich.

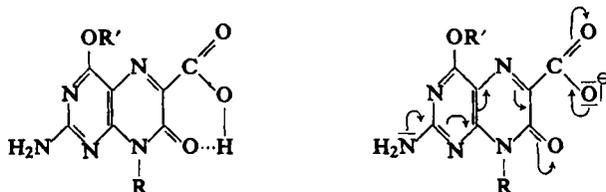


Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Kationen von XXIII (pH 1.9) —, XV (pH 1.9) ---, XXV (pH 2.7) ·····, XXI (pH 2.7) ·-·- und XXIX (pH 1.9) ○○○○○



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle von XXIII (pH 2.0) —, XV (pH 3.0) ---, XXV (pH 1.0) ·····, XXI (pH 2.0) ·-·- und XXIX (pH 4.0) ○○○○○

Besonders auffallend ist aber die stark hypsochrome Verschiebung bei der Überführung der Neutralkomplexe von XXIII, XXV und XXIV in ihre Monoanionen. Sie wird durch die nunmehr auftretende selbständige Carboxylatesomerie verursacht,



die diesen Substituenten von seiner Wechselwirkung mit dem Pteridinsystem weitgehend enthebt. In den Carbonsäureanionen wird sich demnach das chromophore System wieder von der 2-Amino- zur 7-Oxogruppe erstrecken, wofür auch die Ähnlichkeit zu den UV-Spektren von XIII und XIX spricht.

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

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeines: Die Substanzen wurden, soweit keine anderen Angaben gemacht werden, i. Vak. bei 80–100° über Phosphorperoxyd getrocknet. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

6-Chlor-2-amino-4-methylamino-pyrimidin (II)⁹⁾

a) Man suspendiert 50 g 4,6-Dichlor-2-amino-pyrimidin (I)⁴⁾ in 220 g 10-proz. propanolischer Methylaminlösung und läßt das Gemisch über Nacht bei Raumtemp. stehen. Anschließend wird langsam erwärmt und schließlich 2 Stdn. auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels löst man den Rückstand in ca. 350 ccm heißem Wasser, setzt Aktivkohle zu, filtriert und läßt langsam abkühlen. Das erwartete Produkt scheidet sich in blaßgelben Kristallen aus. Ausb. 40 g. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser mit Aktivkohle ergibt ein farbloses Produkt vom Schmp. 162–164°.

b) 60 g I werden in einem Gemisch von 120 ccm 33-proz. wäßriger Methylaminlösung und 300 ccm Wasser/Methanol (2:1) bei 60–80° 4 Stdn. gerührt. Man filtriert heiß und sammelt nach Abkühlen das Rohprodukt. Ausb. 36 g.

$C_5H_7ClN_4$ (158.6) Ber. C 52.73 H 7.74 N 30.75 Gef. C 52.50 H 7.69 N 30.49

6-Chlor-2-amino-4-[β -hydroxy-äthylamino]-pyrimidin (III): 50 g I werden in 200 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 45 g Colamin 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. ein, löst den Rückstand in 150–200 ccm kochendem Wasser, behandelt mit Aktivkohle und filtriert. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Eisbad wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt. Ausb. 47 g. Umkristallisation aus Wasser ergibt farblose, glänzende Kristalle vom Schmp. 149–151°.

$C_6H_9ClN_4O$ (188.6) Ber. C 38.20 H 4.81 Cl 18.80 N 29.71
Gef. C 37.76 H 4.68 Cl 18.79 N 29.64

⁹⁾ A. D. AINLEY und F. H. S. CURD, Engl. Pat. 658 202; C. A. 46, 9619 i [1952].

4-Chlor-2-amino-6-isopropoxy-pyrimidin: 40 g *I* werden in einer Lösung von 6.2 g Natrium in 300 ccm *Isopropylalkohol* 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. auf etwa 80 ccm ein, säuert mit verd. Essigsäure an und läßt abkühlen. Ein schwach gelbliches Produkt scheidet sich ab. Ausb. 45 g. Durch Umkristallisieren aus Wasser/Methanol mit Aktivkohle erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 85–86°. Man trocknet i. Vak. bei Raumtemp. über P₂O₅.

C₇H₁₀ClN₃O (187.6) Ber. C 44.49 H 5.33 N 18.90 Gef. C 44.52 H 5.38 N 19.15

2-Amino-4-methylamino-6-isopropoxy-pyrimidin (IV): 70 g *II* werden in einer Lösung von 11.2 g Natrium in 700 ccm *Isopropylalkohol* 8 Stdn. im Autoklaven bei 150–160° umgesetzt. Man filtriert vom Ungelösten heiß ab und engt das Filtrat i. Vak. zum Sirup ein. Bei Zusatz von sehr wenig heißem Xylol kristallisiert ein gelbliches Produkt aus, das nach Zugabe von wenig Petroläther kalt abgesaugt wird. Ausb. 71 g. Farblose Kristalle (aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther), Schmp. 105–107°.

C₈H₁₄N₄O (182.2) Ber. C 52.73 H 7.74 N 30.75 Gef. C 52.50 H 7.69 N 30.49

2-Amino-4-methylamino-6-methoxy-pyrimidin (V): 60 g *II* werden in einer Lösung von 9.6 g Natrium in 600 ccm *Methanol* 8 Stdn. im Autoklaven auf 150–160° erhitzt. Danach neutralisiert man mit einigen Tropfen Essigsäure, filtriert heiß und engt das Filtrat i. Vak. bis zur Trockne ein. Ausb. 57 g gelbes Rohprodukt. Durch Umkristallisieren aus Xylol mit Aktivkohle erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 135–137°.

C₆H₁₀N₄O (154.2) Ber. C 46.74 H 6.54 N 36.34 Gef. C 46.80 H 6.38 N 36.03

5-Nitroso-2-amino-4-methylamino-6-isopropoxy-pyrimidin (VI): Einer Lösung von 53 g *IV* in 500 ccm 10-proz. Essigsäure läßt man 22 g *Natriumnitrit*, in ca. 30 ccm Wasser gelöst, bei 40° unter Rühren langsam zutropfen, bis Kaliumjodidstärkepapier einen geringen Überschuß an salpetriger Säure anzeigt. Man neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat, läßt abkühlen und saugt dann den violetten Niederschlag ab. Ausb. 41 g. Nach Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther oder aus Xylol erhält man violette Kristalle vom Schmp. 180–181° (Zers.).

C₈H₁₃N₅O₂ (211.2) Ber. C 45.49 H 6.20 N 33.16 Gef. C 45.98 H 6.27 N 32.98

5-Nitroso-2-amino-4-methylamino-6-methoxy-pyrimidin (VII): Man löst 55 g *V* in 150 ccm 15-proz. Essigsäure und läßt so lange eine wäbr. Lösung von 28 g *Natriumnitrit* unter Rühren bei 70–80° zutropfen, bis Kaliumjodidstärkepapier deutlich reagiert. Man kühlt rasch ab und saugt den Niederschlag ab. Ausb. 46 g. Umkristallisation aus Wasser mit Aktivkohle ergibt violette Nadelchen vom Schmp. 210–211°. Die Verbindung läßt sich i. Vak. sublimieren.

C₆H₉N₅O₂ (183.2) Ber. C 39.34 H 4.95 N 38.24 Gef. C 39.06 H 4.87 N 38.24

5-Nitroso-2-amino-4-[β-hydroxy-äthylamino]-6-isopropoxy-pyrimidin (VIII): 10 g *III* werden in einer Lösung von 1.4 g Natrium in 200 ccm *Isopropylalkohol* 7 Stdn. im Autoklaven auf 140–150° erhitzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wird mit wenig Essigsäure neutralisiert, warm filtriert und das Filtrat i. Vak. eingeengt. Den Rückstand löst man in warmer 10-proz. Essigsäure und nitrosiert auf übliche Weise durch Zutropfen von *Natriumnitritlösung* bei 50–60°. Das Nitrosiergemisch wird mehrmals mit Chloroform extrahiert. Man trocknet die Chloroformlösung mit Na₂SO₄, engt dann ein und gibt anschließend etwas warmen Tetrachlorkohlenstoff zu. Beim Abkühlen scheidet sich ein violetter Niederschlag ab. Schmp. 156–158° (Zers.) (aus Chloroform/Tetrachlorkohlenstoff).

C₉H₁₅N₅O₃ (241.2) Ber. C 44.80 H 6.27 N 29.03 Gef. C 43.94 H 6.11 N 28.77

2,5-Diamino-4-methylamino-6-isopropoxy-pyrimidin (IX): 15 g *VI* werden in 200 ccm *Methanol* gelöst und mit Raney-Nickel/H₂ in der Schüttelbirne hydriert. Der Katalysator

wird danach rasch durch Absaugen getrennt und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingengt. Es hinterbleiben 13.8 g hellgelbes Produkt. Farblose Kristalle (aus hochsiedendem Petrol-äther); nach Trocknen bei 30° i. Vak. über P₂O₅: Schmp. 96–98°.

C₈H₁₅N₅O (197.2) Ber. C 48.71 H 7.67 N 35.51 Gef. C 48.20 H 7.59 N 35.67

2,5-Diamino-4-methylamino-6-methoxy-pyrimidin (X): 15 g VII werden in methanol. Lösung mit Raney-Nickel/H₂ hydriert. Am Ende der Reduktion wird aufgekocht und der Katalysator heiß abgesaugt. Er wird nochmals mit Methanol ausgekocht und dann die vereinigten Filtrate i. Vak. zur Trockne eingengt. Ausb. 13.1 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 171–173° (aus Xylol unter Zugabe von Al₂O₃). An der Luft tritt Verfärbung ein.

C₆H₁₁N₅O (169.2) Ber. C 42.59 H 6.55 N 41.40 Gef. C 42.21 H 6.70 N 40.89

2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin (XIII): Die Lösung von 2 g *2,4,5-Triamino-6-isopropoxy-pyrimidin (XII)*²⁾ in 80 ccm Methanol wird mit 1.8 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man auf die Hälfte ein und läßt 12 Stdn. im Eisschrank stehen. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.4 g. Farblose Kristalle vom Schmp. > 360° (aus Benzylalkohol unter Zugabe von Aktivkohle).

C₉H₁₁N₅O₂ (221.1) Ber. C 48.86 H 5.01 N 31.66 Gef. C 49.18 H 4.84 N 31.33

2-Amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (XIV): 6 g *5-Nitroso-2,4-diamino-6-isopropoxy-pyrimidin*²⁾ werden in 200 ccm Methanol mit Raney-Nickel/H₂ hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat mit 4.8 g *Brenztraubensäure-äthylester* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht im Eisschrank stehen. Der Niederschlag wird gesammelt, mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Ausb. 6.7 g. Farblose Kristalle vom Schmp. > 360° (aus Benzylalkohol).

C₁₀H₁₃N₅O₂ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 51.47 H 5.39 N 29.48

2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester (XV): 2 g XII werden in 80 ccm eines Gemisches von Methanol/Wasser (1:1) mit 2.1 g *Mesoxalsäure-di-äthylester* 2.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der gelbe Niederschlag abgesaugt. Ausb. 1.9 g. Durch Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser mit Aktivkohle erhält man farblose Kristalle vom Schmp. > 320° (Zers.).

C₁₂H₁₅N₅O₄ (293.3) Ber. C 49.14 H 5.16 N 23.88 Gef. C 49.12 H 5.15 N 24.04

2-Amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6) (XXIII): 1 g XV wird in 150 ccm 0.6 m NaHCO₃ 4 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man behandelt die Lösung mit Aktivkohle, filtriert und säuert heiß mit 50-proz. Essigsäure an. Nach Stehenlassen über Nacht wird der farblose Niederschlag gesammelt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.64 g. Farblose Kristalle vom Schmp. > 360° (aus Dimethylformamid/Wasser).

C₁₀H₁₁N₅O₄ (265.2) Ber. C 45.28 H 4.18 N 26.41 Gef. C 45.32 H 4.09 N 26.23

8-Methyl-2-amino-4-methoxy-7-oxo-dihydropteridin (XVI): 2.5 g VII werden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel/H₂ hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators kocht man das Filtrat mit 2.3 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* 2 Stdn. unter Rückfluß. Man engt auf ein kleineres Volumen ein, läßt über Nacht stehen und saugt dann den Niederschlag ab. Ausb. 2.1 g. Durch Umkristallisation aus wenig Äthanol/Wasser mit Aktivkohle erhält man hellgelbe Nadeln vom Schmp. 252–256° (Zers.).

C₈H₉N₅O₂ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 Gef. C 46.64 H 4.59 N 33.96

6,8-Dimethyl-2-amino-4-methoxy-7-oxo-dihydropteridin (XVII): 2.5 g VII werden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel/H₂ hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Filtrat

mit 2 g *Brenztraubensäure-äthylester* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt auf wenige ccm ein, läßt über Nacht stehen und saugt dann das rötliche Produkt ab. Ausb. 2.2 g. Durch Umkristallisation hellgelbe Kristalle vom Schmp. 258–262° (Zers.) (aus Äthanol/Wasser unter Zugabe von Aktivkohle).

$C_9H_{11}N_5O_2$ (221.2) Ber. C 48.86 H 5.01 N 31.66 Gef. C 48.36 H 5.18 N 31.85

8-Methyl-2-amino-4-methoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester (XVIII): 5 g VII werden auf übliche Weise in 200 ccm Methanol hydriert. Daraufhin wird das alkohol. Filtrat mit 5 g *Mesoxalsäure-diäthylester* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man i. Vak. bis fast zur Trockne ein und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Ausb. 6.5 g. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser oder Chloroform/Petroläther mit Aktivkohle erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. 254–257° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_5O_4$ (279.2) Ber. C 47.31 H 4.69 N 25.08 Gef. C 47.26 H 4.72 N 24.84

8-Methyl-2-amino-4-methoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6) (XXIV): 3.4 g XVIII werden in 300 ccm 1 n $NaHCO_3$ 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man filtriert heiß und säuert dann mit Essigsäure an. Nach dem Einengen und Abkühlen kristallisieren langsam 2 g der erwarteten Verbindung aus. Umkristallisation aus Dimethylformamid/Wasser mit Aktivkohle ergibt gelbe Kristalle vom Schmp. 252–254° (Zers.).

$C_9H_9N_5O_4$ (251.2) Ber. C 43.03 H 3.61 N 27.88 Gef. C 42.57 H 3.75 N 27.99

8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin (XIX): 2.5 g VI werden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel/ H_2 katalytisch hydriert. Das Filtrat vom Katalysator wird mit 1.9 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* $1\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht, i. Vak. auf 15 ccm eingeeengt, mit 40 ccm Xylol versetzt und nach Behandlung mit Aktivkohle auf der Heizplatte auf etwa 15 ccm eingeeengt. Nach langsamem Abkühlen und Stehenlassen über Nacht scheiden sich 0.35 g eines gelben Niederschlags ab. Zur Analyse wird eine Probe in wenig Chloroform gelöst, mit Al_2O_3 entfärbt, filtriert und nach Zugabe von hochsiedendem Petroläther das Chloroform auf der Heizplatte langsam vertrieben. Beim Abkühlen erhält man hellgelbe Kristalle vom Schmp. 232–234°.

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2) Ber. C 51.05 H 5.57 N 29.77 Gef. C 50.42 H 5.52 N 29.31

6,8-Dimethyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin (XX): 1 g IX und 0.7 g *Brenztraubensäure-äthylester* werden in 50 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man gießt in 150 ccm heißes Wasser und kühlt auf 0° ab. Es scheiden sich 0.9 g eines gelblichen Produktes ab. Cremefarbene Nadeln vom Schmp. 243–245° (aus Äthanol/Wasser mit Aktivkohle).

$C_{11}H_{15}N_5O_2$ (249.3) Ber. C 53.00 H 6.07 N 28.10 Gef. C 53.32 H 6.21 N 28.10

8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester (XXI): 5 g VI werden wie üblich katalytisch hydriert. Das Filtrat vom Katalysator versetzt man mit 5 g *Mesoxalsäure-diäthylester*, engt auf die Hälfte ein und kocht, nach Zugabe von 25 ccm Wasser, 1 Stde. unter Rückfluß. Beim Abkühlen scheiden sich 4.8 g hellgelbe Kristalle ab. Man löst sie in Chloroform, behandelt mit Al_2O_3 , versetzt nach Filtrieren mit hochsiedendem Petroläther und vertreibt das Chloroform durch Erwärmen auf der Heizplatte langsam aus der Lösung. Beim Abkühlen kristallisieren farblose Kristalle vom Schmp. 192–194° aus.

$C_{13}H_{17}N_5O_4$ (307.3) Ber. C 50.81 H 5.58 N 22.79 Gef. C 50.45 H 5.82 N 23.14

8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy-7-oxo-dihydropteridin-carbonsäure-(6) (XXV): 4 g XXI werden in 200 ccm 1 n $NaHCO_3$ 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen säuert man mit 40 ccm 50-proz. Essigsäure an und kühlt auf 0° ab. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet. Ausb. 3.5 g. Um den noch in Spuren vorhandenen Ester heraus-

zulösen, wird das Rohprodukt mit Chloroform extrahiert. Nach Filtrieren kristallisiert man den unlöslichen Rückstand mehrmals aus Dimethylformamid/Wasser unter Zugabe von Aktivkohle um. Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 246–247° (Zers.).

$C_{11}H_{13}N_5O_4$ (279.2) Ber. C 47.31 H 4.69 N 25.08 Gef. C 47.08 H 4.88 N 25.30

8-[β -Hydroxy-äthyl]-2-amino-4-isopropoxy-6-methyl-7-oxo-dihydropteridin (XXII): 1.8 g VIII werden in 150 ccm Methanol mit Raney-Nickel/H₂ hydriert. Das Filtrat vom Katalysator kocht man 1 Stde. mit 2.5 ccm Brenztraubensäure-äthylester unter Rückfluß, engt auf 20 ccm ein und läßt abkühlen. Der hellgelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Ausb. 1.25 g. Umkristallisation aus Äthanol/Wasser unter Zugabe von Aktivkohle ergibt farblose perlmutterglänzende Kristalle vom Schmp. 229–231°.

$C_{12}H_{17}N_5O_3$ (279.3) Ber. C 51.60 H 6.14 N 25.08 Gef. C 50.87 H 6.06 N 24.87

2-Amino-4-isopropoxy-6.7-dioxo-tetrahydropteridin (XXVI): 2 g XII werden in 25 ccm Oxalsäure-diäthylester 10–15 Min. auf 160–180° erhitzt. Man schüttelt mehrfach um, saugt nach beendeter Reaktion und Abkühlen den hellbraunen Niederschlag ab und wäscht mit Methanol. Ausb. 2.3 g. Nach Umkristallisieren aus einem Gemisch Glykol/Wasser (4:1) unter Zugabe von Aktivkohle erhält man blaßgelbe Kristalle vom Schmp. > 360°.

$C_9H_{11}N_5O_3$ (237.2) Ber. C 45.57 H 4.67 N 29.53 Gef. C 45.16 H 4.70 N 29.00

8-Methyl-2-amino-4-isopropoxy-6.7-dioxo-tetrahydropteridin (XXVII): 2.5 g IX werden in 25 ccm Oxalsäure-diäthylester langsam auf 180° erhitzt und hier 15 Min. gehalten. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Äther nach. Ausb. 2.7 g. Zur Reinigung löst man in Chloroform, behandelt mit Aktivkohle und filtriert. Dem Filtrat wird hochsiedender Petroläther zugesetzt und dann das Chloroform durch Erwärmen auf der Heizplatte vorsichtig verdunstet. Es scheiden sich farblose Kristalle vom Schmp. 244–247° (Zers.) ab. Man trocknet über P₂O₅ 2 Tage i. Vak. bei 130°.

$C_{10}H_{13}N_5O_3$ (251.2) Ber. C 47.80 H 5.22 N 27.88 Gef. C 47.84 H 5.01 N 27.75

2-Amino-4-isopropoxy-6-cyan-7-oxo-dihydropteridin (XXIX): Man erhitzt 2 g 5-Nitroso-2.4-diamino-6-isopropoxy-pyrimidin (XXVIII)²⁾ in 40 ccm Cyanessigsäure-methylester bis knapp unterhalb dessen Siedepunkt. Oberhalb von 120° setzt die Reaktion ein, wie man an der Verfärbung der violetten Lösung und der beginnenden Abscheidung eines gelben Niederschlags sehen kann. Nach einer Reaktionsdauer von 10 Min. läßt man abkühlen und sammelt den Niederschlag. Ausb. 1.4 g. Umkristallisation aus Dimethylformamid mit Aktivkohle. Gelbliche Kristalle, die sich oberhalb von 250° zersetzen.

$C_{10}H_{10}N_6O_2$ (246.2) Ber. C 48.78 H 4.09 N 34.14 Gef. C 48.76 H 4.24 N 34.24

2.7-Diamino-4-isopropoxy-6-cyan-pteridin (XXX): 2 g XXVIII und 4 g Malodinitril werden in 20 ccm Äthylglykol langsam auf 120–130° erwärmt, wobei die Reaktion knapp oberhalb von 110° einsetzt. Nach 15 Min. Reaktionsdauer läßt man etwas abkühlen und gießt dann das Gemisch in heißes Wasser. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausb. 1.1 g. Umkristallisation aus Äthylacetat/Petroläther oder Äthanol/Wasser unter Zugabe von Aktivkohle. Schwach gelbliche Kristalle, die sich oberhalb von 220° zersetzen.

$C_{10}H_{11}N_7O$ (245.2) Ber. C 48.97 H 4.53 N 39.98 Gef. C 48.73 H 4.61 N 40.27