

Helmut Zondler*) und Wolfgang Pfeleiderer

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XVII¹⁾

Synthese von Imidazo[1.2-*c*]pyrimidinen und Δ^4 -Imidazolinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 6. April 1966)

■

Die Umsetzung von 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen (**1–3**) mit Aminoacetal und seinen *N*-Alkyl-Derivaten führt nach saurer Hydrolyse der Produkte im allgemeinen nicht zu den freien Aldehyden, sondern unter Ringschluß mit dem N-3-Atom zu Imidazo[1.2-*c*]pyrimidinen bzw. in einer Folgereaktion zu Δ^4 -Imidazolinen (**19–22**). Die Strukturermittlungen der Reaktionsprodukte erfolgt an Hand der *pK*-Werte und UV-Spektren.

■

Zurückgreifend auf die erfolgreiche Darstellung des 6-Methyl-7.8-dihydro-pterins²⁾, ausgehend von *N*-[5-Benzolazo-2-amino-6-oxo-dihydro-pyrimidinyl-(4)]-aminoaceton, versuchten wir, in einer prinzipiell ähnlichen Reaktionsfolge die Synthese von in 6-Stellung unsubstituierten, partiell hydrierten Pteridinen zu realisieren.

Als Ausgangsverbindungen wählten wir verschiedene 4-Chlor-5-nitro-pyrimidine (**1–3**)³⁾, die zunächst mit *N*-Methyl-, *N*-Benzyl-aminoacetal und Aminoacetal selbst in die entsprechend substituierten 4-[β -Diäthoxy-äthylamino]-pyrimidine (**4–9**) übergeführt wurden.

Die Verseifung des Acetals **4** mit kochender verd. Salzsäure führte nicht wie erwartet zum freien Aldehyd **10**, sondern ließ unter starker CO₂-Entwicklung eine orange-farbene Substanz entstehen, der wir aufgrund der C,H,N-Werte, des NMR-Spektrums und ihrer physikalischen Eigenschaften die Struktur eines 1-Methyl-2-nitromethylen- Δ^4 -imidazolin-carbonsäure-(3)-amidins (**19**) zuordnen.

Analog verhielten sich die Acetale **5–7**, die entsprechend die Δ^4 -Imidazoline **20–22** lieferten. Nimmt man die saure Hydrolyse von **4** mit verd. Salzsäure bei Raumtemperatur vor, so beobachtet man keine CO₂-Entwicklung und es entsteht das Tetrahydroimidazo[1.2-*c*]pyrimidin **14**. Die gleiche Substanz resultiert, wenn man **4** kurze Zeit in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Octanol oder Diphenyläther bzw. über ihren 1. Schmelzpunkt bis zur Wiederverfestigung erhitzt.

Da **14** durch Kochen mit verd. Säure in **19** übergeht, darf man annehmen, daß bei der sauren Verseifung von **4** zunächst das Halbacetal **13** gebildet wird, dann Cyclisierung zu **14** erfolgt, das seinerseits direkt unter hydrolytischer Spaltung des Pyrimi-

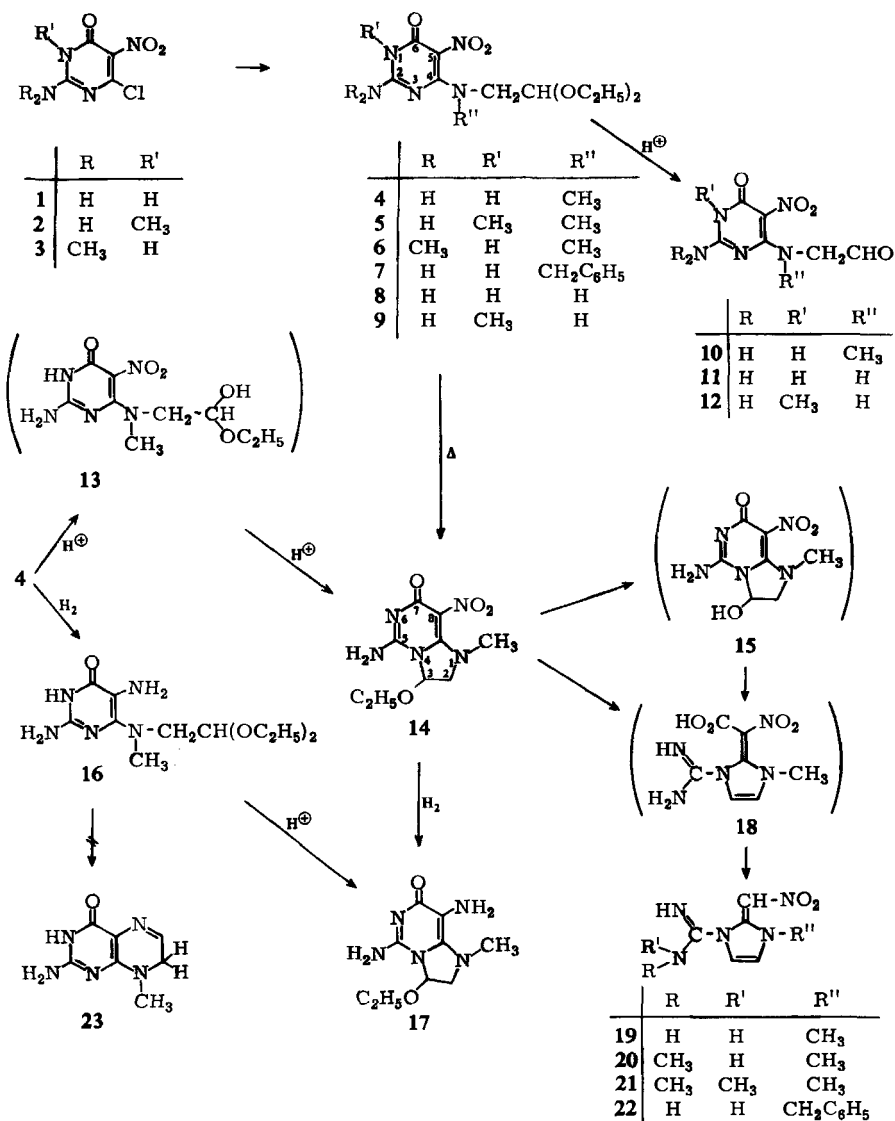
*) Teil d. Dissertat. H. Zondler, Techn. Hochschule Stuttgart 1964.

¹⁾ XV. Mitteil.: W. Pfeleiderer und R. K. Robins, Chem. Ber. **98**, 1511 (1965); als XVI. Mitteil. soll gelten: K. Fink, W. S. Adams und W. Pfeleiderer, J. biol. Chemistry **239**, 4250 (1964).

²⁾ W. R. Boon und T. Leigh, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1497.

³⁾ W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. **677**, 113 (1964).

diringens und Eliminierung von Äthanol bzw. über das ebenfalls mögliche Hydrolyseprodukt **15** in **18** übergeht. **18** ist ein Nitroessigsäure-Derivat, das unter den angewandten Reaktionsbedingungen sofort zu **19** decarboxyliert wird.

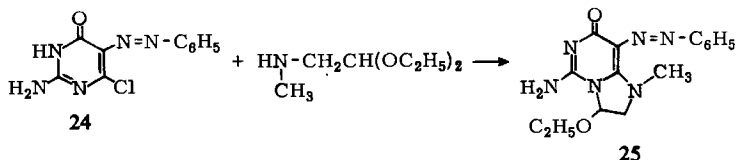


Die treibende Kraft für die Imidazolinring-Bildung sowie die Stabilisierung zum Imidazolin-Derivat dürfte in der durch die Disubstitution der 4-Aminogruppe im Ausgangsmaterial bedingten sterischen Spannung des Moleküls zu suchen sein. Die Aminoacetal-Derivate **8** und **9** verhalten sich nämlich normal und werden bei der sau-

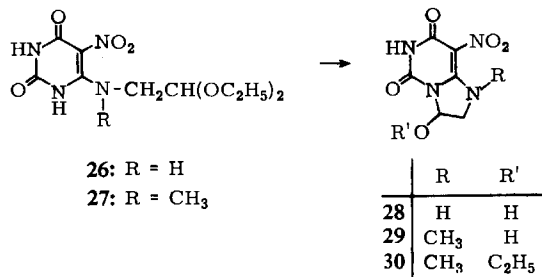
ren Hydrolyse zu den freien Aldehyden **11** und **12** verseift. Eine möglicherweise starke Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen der NH-Funktion und der benachbarten Nitro-Gruppe könnte in diesem Falle einen stabilisierenden Einfluß auf die Struktur ausüben.

Bei der katalytischen Reduktion von **4** mit Raney-Nickel wird unter Aufnahme von 3 Moläquiv. Wasserstoff das 2,5-Diamino-4-[methyl-(β -diäthoxy-äthyl)-amino]-6-oxo-dihydropyrimidin (**16**) erhalten, dessen saure Verseifung nicht zum 8-Methyl-7,8-dihydro-pterin (**23**), sondern wiederum zu einem Tetrahydro-imidazo[1.2-*c*]pyrimidin (**17**) führte. Dasselbe Produkt entsteht auch bei der Reduktion von **14**.

Diesen Reaktionen schließt sich im Prinzip die Synthese des 8-Benzolazo-tetrahydro-imidazo[1.2-*c*]pyrimidins **25** an, es läßt sich in einem Reaktionsschritt aus Methylaminoacetal und **24** in Dimethylformamid darstellen.



Ausgehend von den Uracilderivaten **26** und **27** kommt man beim Kochen mit verd. Salzsäure nicht zu den Δ^4 -Imidazolinen, sondern die Reaktion bleibt in beiden Fällen auf der Stufe der Tetrahydro-imidazo[1.2-*c*]pyrimidine **28** und **29** stehen.



Bei der thermischen Cyclisierung in hochsiedenden Lösungsmitteln geht **27** erwartungsgemäß in **30** über.

Zur weiteren Sicherung der Strukturen wurden die pK -Werte und UV-Absorptionsspektren gemessen; sie seien hier vergleichend diskutiert (Tab. 1).

Stellt man die offenkettigen Acetale den entsprechenden 5-Nitro-4-alkylamino- bzw. 4-dialkylamino-pyrimidinen gegenüber, so findet man bei den verschiedenen Ionenformen die erwartete, strukturbedingte Übereinstimmung in der UV-Absorption. Etwas überraschend muten die relativ hohen basischen pK_a -Werte der beiden freien Aldehyde **11** und **12** an, denen an Hand eines Vergleiches mit dem 5-Nitro-2,4-diamino-6-oxo-3-methyl-dihydropyrimidin (dargestellt nach Taylor⁴) durch H₂O₂-Oxydation des entsprechenden 5-Nitroso-Derivates in Trifluoressigsäure) auch eine cyclische Struktur zugeschrieben werden könnte. Die Tatsache jedoch, daß **5** bei der

⁴) E. C. Taylor und A. McKillop, J. org. Chemistry **30**, 3153 (1965).

Tab. 1. Physikalische Daten von Pyrimidinen und Imidazo[1,2-c]pyrimidinen

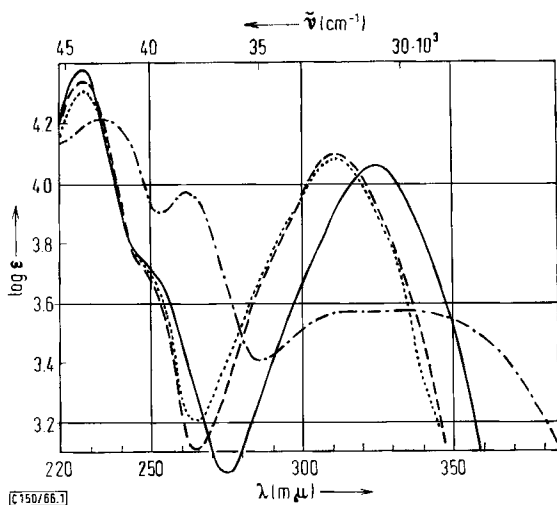
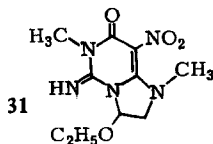
	pK-Werte in Wasser bei 20° Streuung		UV-Absorptionsspektren						pH-Wert	Molekülart**)
	λ_{\max} [m μ]	log ϵ_{\max}								
5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin ³⁾	-0.37 ± 0.03 8.70*) 0.1	225 [248]	322 [290]	4.23 [4.19]	[3.70]	3.93 [3.70]	4.17 [4.17]	5.0 [4.22]	-2.7 [11.0]	+ 0 -
8 ³⁾	0.58 0.02 8.99 0.06	225 [245] [230] 232	312 [285]	4.34 [4.18]	[3.84]	4.12 [3.70]	4.16 [4.24]	5.0 [11.0]	-0.89 + 0 -	
11	2.34 0.02 8.50*) 0.03	226 [245] 233 [285]	316 [285]	4.26 [4.17]	[3.87]	4.07 [3.61]	4.13 [4.18]	6.0 [11.0]	-0.89 + 0 -	
5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-1-methyl-dihydro-pyrimidin ³⁾	-0.17 0.12	228 [250]	324 [284]	4.37 [3.72]	[3.63]	4.06 [4.16]	6.0 [6.0]	-2.7 [6.0]	+ 0	
9	0.88 0.04 12.75 0.05	228 [250] [230] [240]	312 [290]	4.34 [4.23]	[3.68]	4.10 [3.70]	4.19 [4.31]	7.0 [14.0]	-0.89 + 0 -	
12	2.45 0.05	228 [248] [230] [290]	312 [290]	4.30 [4.19]	[3.72]	4.08 [3.67]	6.0 [4.16]	-0.89 + 0		
5-Nitro-2-amino-4-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin ³⁾	-0.62 0.15 8.53 0.07	235 265 224 [242] 223 [304]	322 [346]	4.20 [4.17]	3.68 [3.75]	3.89 [4.02]	5.0 [11.0]	-2.7 + 0 -		
4	0.73 0.06 8.21*) 0.1	Kation instabil 224 [246] 223 297		355 [364]	4.33 [4.18]	3.76 [4.01]	3.85 [6.0]	6.0 [14.0]	0 -	
14	2.25 0.02	233 262 246	310-340 352	4.33 [4.11]	3.71 [4.29]	3.76 [6.0]	0.0 [6.0]	+ 0		
5-Nitro-2-amino-4-dimethylamino-6-oxo-1-methyl-dihydro-pyrimidin ³⁾	-0.36 0.1	237 267 [303]	347 [356]	4.27 [3.96]	[3.80]	3.64 [4.00]	6.0 [6.0]	-2.7 + 0		
5		224 [246]	305 357	4.32 [4.17]	3.72 [3.84]	3.84 [3.40]	7.0 [4.0]	0 +		
5-Nitro-2,4-bis-dimethyl-amino-6-oxo-dihydropyrimidin ³⁾	-1.59 0.07 8.52 0.05	245 [311] [290]	306 [360] 357 [367]	4.04 [3.88]	4.14 [3.88]	4.08 [4.23]	6.0 [11.0]	+ 0 -		
6 ³⁾	0.60 0.04 8.29 0.07	248 231 222	304 313 350 371	3.89 [4.34]	4.20 [3.88]	4.01 [4.19]	5.0 [12.0]	-2.7 + 0 -		
31	4.91*) 0.01	234 262 245	310-340 344	4.21 [4.09]	3.97 [3.81]	3.56 [8.0]	2.0 [8.0]	+ 0		
5-Nitro-2,4-diamino-6-oxo-3-methyl-dihydro-pyrimidin	2.80 0.09	223 [245] 230	315 [329]	4.36 [4.20]	[3.66]	4.07 [4.11]	5.0 [5.0]	-0.89 + 0		
5-Nitro-4-methylamino-uracil	5.11*) 0.04 13.23 0.1	227 [286]	323 [332]	4.32 [3.60]	4.12 [4.19]	3.0 [8.0]	0 -			
5-Nitro-4-methylamino-1-methyl-uracil ³⁾	5.29*) 0.04	229	324 [336]	4.33 [4.12]	4.12 [4.21]	3.0 [8.0]	0 -			
26	4.45*) 0.06 12.98 0.05	228 [250] [230] [285]	322 [332]	4.49 [4.13]	[3.80]	4.10 [4.18]	2.0 [7.0]	0 -		
5-Nitro-4-methylamino-3-methyl-uracil	8.50*) 0.02 11.97 0.1	227 [260] 237 [222]	331 [340] 342 [335]	4.21 [4.06]	[3.84]	3.84 [3.95]	6.0 [10.0]	0 -		
28	8.49*) 0.01	227 [234]	311 [328]	4.29 [4.11]	4.12 [4.14]	5.0 [11.0]	0 -			
5-Nitro-4-dimethyl-amino-uracil	4.84 0.03 13.11 0.04	238 [258] 223 [303]	347 [350]	4.23 [4.32]	[3.99]	3.68 [3.97]	2.0 [8.0]	+ 0 -		
5-Nitro-4-dimethyl-amino-1-methyl-uracil ³⁾	4.96*) 0.03	241 [260]	349 [352]	4.25 [4.32]	[4.00]	3.69 [4.01]	3.0 [8.0]	0 -		
27	4.48*) 0.06 12.78 0.07	242 [261] 224 [242] 226 [310]	345 [352]	4.18 [4.28]	[4.05]	3.62 [3.92]	2.0 [7.0]	0 -		
29	8.44*) 0.05	238 [255] 245	330-340 354	4.22 [4.21]	[4.02]	3.66 [3.78]	4.0 [11.0]	0 -		
30	8.11*) 0.06	238 [255] 250	325-340 353	4.18 [4.19]	[3.99]	3.67 [3.75]	5.0 [11.0]	0 -		

*) Durch potentiometrische Titration 1/1000 m Lösungen bestimmt.

**) + Kation, 0 Neutrale Molekül, - Monoanion, - - Dianion.

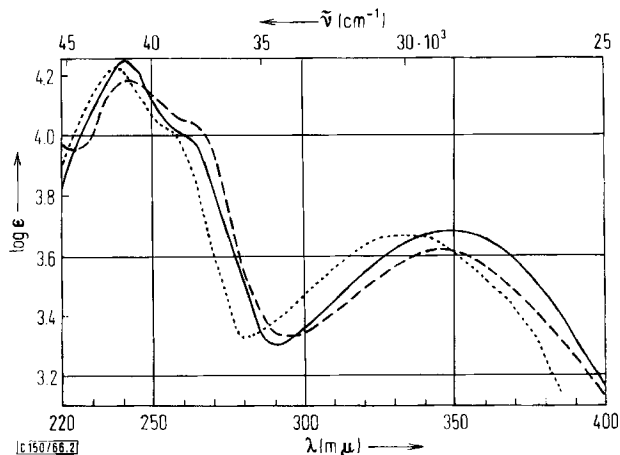
[] Schulter.

Säurebehandlung des 5-Imino-hexahydro-imidazo[1.2-*c*]pyrimidin **31** liefert, das aufgrund der exocyclischen Iminogruppe die zu fordernde relativ stark basische Eigenschaft ($pK_a = 4.91$) besitzt, **12** aber diesen Wert bei weitem nicht erreicht, werten wir als Beweis für die offene Struktur; ebenso die bessere Übereinstimmung der UV-Spektren der Kationen von **9** und **12** einerseits bzw. **31** andererseits mit dem des 5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidins.



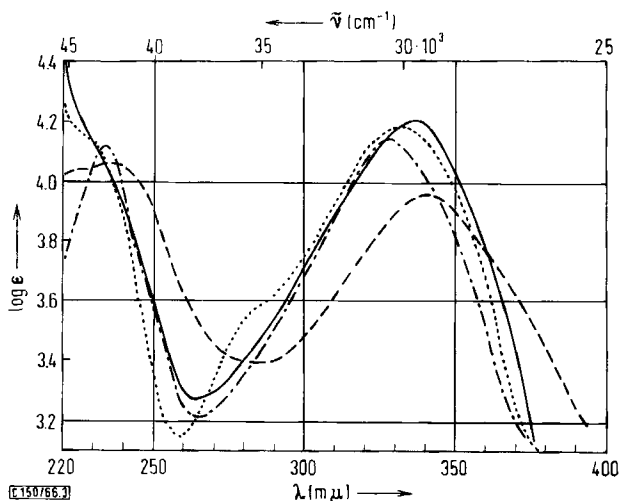
Abbild. 1. UV-Spektren der Kationen von 5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (pH -2.7) ———, **9** (pH -0.89) — — —, **12** (pH -0.89) ······ und **31** (pH 2.0) - - - - -

Eine eindeutige Strukturzuordnung auf der Basis der pK_a -Werte ist hingegen bei Uracil-Derivaten **26** und **27** bzw. ihren Hydrolyseprodukten **28**, **29** und **30** möglich. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, handelt es sich bei den 5-Nitro-4-amino-uracil-Derivaten mit unsubstituierter 3-Stellung um recht saure Verbindungen, deren erster acider pK_a -Wert im Bereich von 4.5–5.0 liegt. Blockiert man das N-3-Atom durch einen Alkylrest (wie beim 5-Nitro-4-methylamino-3-methyl-uracil), so beobachtet man eine starke Aciditätsabschwächung ($pK_a = 8.5$). Dieser große Unterschied, begründet in der Abdissoziation verschiedener Protonen, ist gut dafür geeignet, über die Existenz einer offenkettigen bzw. einer cyclischen Struktur in dieser Reihe zu entscheiden, zumal sich aus den UV-Spektren der Neutrale Moleküle erwartungsgemäß kein eindeutiger Schluß ableiten läßt (Abbild. 2).



Abbild. 2. UV-Spektren der Neutramoleküle von 5-Nitro-4-dimethylamino-1-methyl-uracil (pH 3.0) ———, 27 (pH 2.0) - - - - und 29 (pH 4.0) ······.

Die UV-Spektren der Anionen dagegen beinhalten mehr Informationen, da sie die durch die pK_a -Werte zum Ausdruck gebrachten strukturellen Unterschiede widerspiegeln (Abbild. 3).

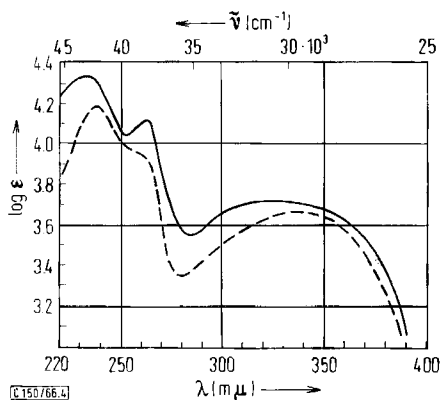


Abbild. 3. UV-Spektren der Monoanionen von 5-Nitro-4-methylamino-1-methyl-uracil (pH 8.0) ———, 5-Nitro-4-methylamino-3-methyl-uracil (pH 10.0) - - - -, 26 (pH 7.0) ······ und 28 (pH 11.0) - · - · - ·.

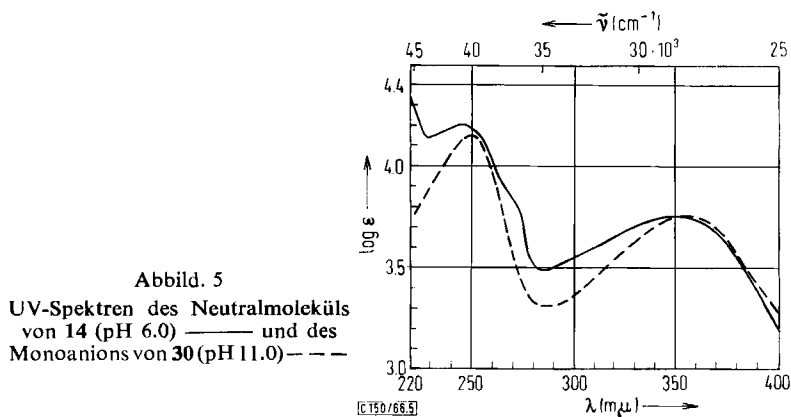
Erwähnt sei auch die Tatsache, daß die spektrale Ähnlichkeit zwischen dem Kation von 14, das am N-6-Atom protoniert wird, und dem Neutramolekül von 30 (Abbild. 4) bzw. gemäß der Regel von Jones⁵⁾ zwischen dem Neutramolekül von 14 und dem

⁵⁾ R. N. Jones, J. Amer. chem. Soc. 67, 2127 (1945).

Monoanion von **30** (Abbild. 5) in der erwarteten Weise zu Tage tritt und somit ebenfalls zur Beantwortung von Strukturfragen herangezogen werden kann.



Abbild. 4
UV-Spektren des Kations von **14** (pH 0.0) — und des Neutralmoleküls von **30** (pH 5.0) ---



Abbild. 5
UV-Spektren des Neutralmoleküls von **14** (pH 6.0) — und des Monoanions von **30** (pH 11.0) ---

Die physikalischen Konstanten der Δ^4 -Imidazoline gibt Tab. 2.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Δ^4 -Imidazolinen

Substanz	pK-Wert*)		UV-Absorptionsspektren				pH-Wert	Molekülart **)	
	in Wasser bei 20°	Streuung	λ_{max} [m μ]	log ϵ_{max}					
19	6.69	0.08	285	[330]	4.12	3.87	[3.67]	4.0	+
			225	302	398	3.86	3.72	9.0	0
20	6.75	0.03	287	[330]	4.18	3.87	[3.67]	4.0	+
			232	304	408	3.94	3.78	9.0	0
21	6.53	0.05	285	[330]	4.16	3.82	[3.66]	4.0	+
			234	307	425	3.90	3.68	9.0	0
22	6.50	0.1	285	[330]	4.13	3.86	[3.66]	4.0	+
			231	301	398	3.95	3.80	9.0	0

*) Durch potentiometrische Titration bestimmt.

**) + Kation, 0 Neutralmolekül.

[] Schulter.

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Professor Dr. H. Brederick und der Deutschen Forschungsgemeinschaft recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

5-Nitro-2-amino-4-[methyl-(β -diäthoxy-äthyl)-amino]-6-oxo-dihydropyrimidin (4): 1.9 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (1)*³⁾ werden in 4 ccm Dimethylformamid mit 3 ccm *Methylamino-acetaldehyd-diäthylacetal* versetzt. Unter starker Erwärmung tritt vollständige Lösung ein. Man läßt erkalten, versetzt mit 25 ccm Wasser und saugt nach einiger Zeit den abgeschiedenen Niederschlag ab. Aus Wasser kommen 2.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 178–179°. Bei weiterem Erhitzen tritt Verfestigung ein und der 2. Schmp. liegt bei ca. 260° (Zers.).

$C_{11}H_{19}N_5O_5$ (301.3) Ber. C 43.85 H 6.36 N 23.25 Gef. C 43.57 H 6.19 N 23.11

5-Nitro-2-amino-4-[methyl-(β -diäthoxy-äthyl)-amino]-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (5): 2.05 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (2)*³⁾ werden, in 15 ccm Äthanol suspendiert, mit 3 ccm *Methylamino-acetaldehyd-diäthylacetal* versetzt. Unter starker Erwärmung tritt Auflösung ein. Man erhitzt noch 5 Min. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß, versetzt mit 60 ccm Wasser und kühlt über Nacht im Eisschrank. Man saugt die gelben Kristalle (2.35 g) ab und gewinnt durch Einengen des Filtrats weitere 0.35 g. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in 10 ccm Äthanol, gibt in der Hitze 20 ccm Wasser zu, filtriert und kühlt im Eisschrank. Nach Absaugen wird im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 1.85 g gelbe Kristalle vom Schmp. 77–79°.

$C_{12}H_{21}N_5O_5 \cdot H_2O$ (333.3) Ber. C 43.24 H 6.96 N 21.01 Gef. C 43.22 H 6.88 N 21.03

5-Nitro-2-amino-4-[benzyl-(β -diäthoxy-äthyl)-amino]-6-oxo-dihydropyrimidin (7): 1.0 g **1** werden in 5 ccm Äthanol mit 3 ccm *Benzylamino-acetaldehyd-diäthylacetal* 3 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, gewaschen und getrocknet (1.2 g). Aus 120 ccm Äthanol kommen 0.93 g gelbe Kristalle vom Schmp. 265°. Wird die Substanz bei 195° in den Schmelzblock gebracht, so schmilzt sie bei 204–205°, wird danach wieder fest, um bei 265° erneut zu schmelzen.

$C_{17}H_{23}N_5O_5$ (377.4) Ber. C 54.10 H 6.14 N 18.56 Gef. C 54.36 H 6.44 N 18.59

5-Nitro-2-amino-4-[β -diäthoxy-äthylamino]-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidin (9): 1.0 g **2** wird in 5 ccm Äthanol mit 1.5 ccm *Aminoacetaldehyd-diäthylacetal* 5 Min. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man versetzt mit 50 ccm Wasser, läßt abkühlen und saugt nach einiger Zeit den abgeschiedenen Niederschlag ab (0.99 g). Man kristallisiert aus 10 ccm Äthanol um, kühlt im Eisschrank, saugt ab und trocknet bei 100°. Ausb. 0.73 g farblose Kristalle vom Schmp. 140–141°.

$C_{11}H_{19}N_5O_5$ (301.3) Ber. C 43.85 H 6.36 N 23.25 Gef. C 43.91 H 6.67 N 23.49

N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)]-aminoacetaldehyd (11)

a) *Hydrochlorid*: Man löst 1.0 g *5-Nitro-2-amino-4-[β -diäthoxy-äthylamino]-6-oxo-dihydropyrimidin (8)*³⁾ in 60 ccm 0.5 n NaOH durch Erwärmen, saugt von wenig ungelösten Flocken ab und versetzt die erkalte Lösung mit 20 ccm konz. *Salzsäure*. Der dabei entstehende Niederschlag löst sich bei Raumtemp. allmählich auf, und nach einem Tag setzt die Abscheidung farbloser Kristalle ein. Man saugt scharf ab, wäscht mit Methanol und trocknet i. Vak.-Exsikkator über P_2O_5 . Ausb. 0.68 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 200° (langsame Zers.).

$C_6H_7N_5O_4 \cdot H_2O \cdot HCl$ (267.6) Ber. C 26.93 H 3.76 Cl 13.25 N 26.17
Gef. C 26.88 H 3.83 Cl 12.46 N 26.12

b) *Mischkristalle des Hydrochlorids mit dem freien Aldehyd im Verhältnis 1:1*: 1.0 g **8** wird mit 30 ccm 1 *n* HCl 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten kristallisiert ein farbloses Produkt aus, das nach mehreren Stdn. gesammelt, gewaschen und im Vak.-Exsikkator über P₂O₅ getrocknet wird. Ausb. 0.43 g vom Schmp. ab 200° (langsame Zers.).

(C₆H₇N₅O₄)₂·HCl (462.8) Ber. C 31.14 H 3.27 Cl 7.66 N 30.27
Gef. C 31.17 H 3.17 Cl 7.60 N 30.07

c) *Sulfat*: Man kocht 1.4 g **8** in 30 ccm 50-proz. Schwefelsäure 15 Min. unter Rückfluß, verdünnt mit 110 ccm Wasser, setzt etwas Aktivkohle zu und filtriert sofort. Nach eintägigem Aufbewahren im Eisschrank wird der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und im Vak.-Exsikkator über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 1 g farblose Kristalle vom Schmp. 227–230° (Zers.), wenn man die Probe bei 220° in den Schmelzblock einsetzt.

C₆H₇N₅O₄·H₂O·1/2 H₂SO₄ (280.2) Ber. C 25.72 H 3.60 N 24.99 S 5.72
Gef. C 25.68 H 3.76 N 24.87 S 6.16

N-[5-Nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-dihydropyrimidinyl-(4)]-aminoacetaldehyd (**12**) (*Hydrochlorid*): Man kocht 0.6 g **9** mit 5 ccm 1 *n* HCl 1 Min. unter Rückfluß und kühlt dann über Nacht im Eisschrank. Die abgeschiedenen Kristalle werden scharf abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.45 g farblose Kristalle vom Schmp. über 300°.

C₇H₉N₅O₄·HCl (263.6) Ber. C 31.89 H 3.82 Cl 13.47 N 26.57
Gef. C 32.29 H 4.06 Cl 13.43 N 26.38

8-Nitro-5-amino-3-äthoxy-7-oxo-1-methyl-1.2.3.7-tetrahydro-imidazo[1.2-c]pyrimidin (14)

a) Man löst 5.0 g **4** in 60 ccm kalter 1 *n* NaOH, versetzt in einem Guß mit 30 ccm konz. Salzsäure und kühlt sofort mit Eis. Der abgeschiedene Niederschlag löst sich allmählich wieder auf. Nach 24 Stdn. wird mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, wobei man zur Verminderung des Schäumens etwas *n*-Butanol zugibt. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet (3.51 g). Zur Reinigung werden 350 ccm Wasser und 10 ccm Eisessig zum Sieden erhitzt, dann die Substanz zugegeben und nach Behandlung mit A-Kohle filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab. Man kühlt über Nacht, saugt ab und trocknet bei 100°. Ausb. 1.8 g gelbe Kristalle vom Schmp. 266° (Zers.).

b) 0.5 g **4** werden mit 2 ccm Diphenyläther 1 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen setzt man 10 ccm Äthanol zu und saugt den braunen Niederschlag ab (0.28 g). Zur Reinigung wird analog a) aus verd. Essigsäure mit A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 0.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 266° (Zers.).

C₉H₁₃N₅O₄ (255.2) Ber. C 42.35 H 5.13 N 27.44 Gef. C 42.14 H 5.19 N 27.33

5.8-Diamino-3-äthoxy-7-oxo-1-methyl-1.2.3.7-tetrahydro-imidazo[1.2-c]pyrimidin (17)

a) 2.1 g **14** werden in 100 ccm Methanol mit Raney-Nickel/Wasserstoff in der Schüttelente hydriert, wobei 3 Moläquiv. Wasserstoff aufgenommen werden und sich die reduzierte Verbindung abscheidet. Man trennt durch Dekantieren vom schweren Raney-Nickel ab, filtriert und trocknet im Vak.-Exsikkator (1.5 g). Zur Reinigung wird aus 140 ccm Methanol umkristallisiert, nach mehreren Stdn. abgesaugt und 30 Min. bei 100° getrocknet. Ausb. 0.5 g hellbräunliche Kristalle vom Schmp. 255–257° (Zers.). Setzt man die Substanz bei 250° in den Schmelzblock ein, so schmilzt sie bei 267–268° (Zers.).

C₉H₁₃N₅O₂ (225.3) Ber. C 47.99 H 6.71 N 31.09 Gef. C 48.30 H 6.50 N 31.05

b) 2.2 g **4** werden in 100 ccm Methanol suspendiert und mit Raney-Nickel/Wasserstoff in der Schüttelente hydriert. Wenn nach wenigen Stdn. 3 Moläquiv. Wasserstoff aufgenom-

men sind, wird vom Katalysator abfiltriert und das anfangs farblose Filtrat im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der hellbräunliche Niederschlag (**16**) wird nicht isoliert, sondern mit 20 ccm 2 *n* *HCl* übergossen, gelöst und 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Man neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat auf pH 7–8 und engt dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 80 ccm Methanol ausgekocht und die Lösung nach Zugabe von etwas A-Kohle von den Salzen abfiltriert. Beim Abkühlen scheiden sich aus dem Filtrat nahezu farblose Kristalle ab (0.28 g). Durch Einengen des Filtrates werden weitere 0.9 g **17** erhalten. Man kristallisiert erneut aus 75 ccm Methanol mit A-Kohle um und trocknet 30 Min. bei 100°. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 254° (Zers.), identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

1-Methyl-2-nitromethylen-Δ⁴-imidazolin-carbonsäure-(3)-amidin (19)

a) Man kocht 1.0 g **4** mit 15 ccm *n HCl* 20 Min. unter Rückfluß, wobei sich die Lösung unter Entweichen von CO₂ nach Orangerot verfärbt. Man neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat in der Hitze bis pH 8 und filtriert heiß von wenig Ungelöstem ab. Beim Erkalten scheiden sich derbe rote Kristalle ab, die nach Absaugen bei 100° getrocknet werden (0.43 g). Aus wenig Wasser (mit A-Kohle) kommen 0.35 g orangerote Kristalle vom Schmp. 231° (Zers.).

NMR-Spektrum (Varian-A-60) in (CD₃)₂SO: N-CH₃: 3.28 (3H); 4.5-CH: 5.76 s (2H); exocyclisch CH: 6.40 ppm (1H).

C₆H₉N₅O₂ (183.2) Ber. C 39.34 H 4.95 N 38.24 Gef. C 39.38 H 5.15 N 38.01

b) 1.2 g **14** werden in 15 ccm *n HCl* 20 Min. unter Rückfluß gekocht und analog a) aufgearbeitet. Ausb. 0.59 g orangerote Kristalle vom Schmp. 231° (Zers.).

1-Methyl-2-nitromethylen-Δ⁴-imidazolin-carbonsäure-(3)-[N-methyl-amidin] (20): 1.35 g **5** werden mit 15 ccm *n HCl* 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt mit 25 ccm Wasser und neutralisiert mit festem Natriumhydrogencarbonat. Anschließend wird nochmals zum Sieden erhitzt, heiß filtriert und dann 2 Tage im Eisschrank gekühlt. Man saugt den Niederschlag ab und trocknet im Vak.-Exsikkator (0.36 g). Durch Einengen des Filtrates gewinnt man weitere 0.2 g. Nach Umkristallisieren aus 5 ccm Wasser, scharfem Absaugen und Trocknen im Vak.-Exsikkator über P₂O₅ 0.38 g orangerote Kristalle vom Schmp. 146–147°. Wird die Substanz bei 120° in den Schmelzblock gebracht, so schmilzt sie zunächst unter Abgabe des Kristallwassers und wird dann wieder fest.

C₇H₁₁N₅O₂·H₂O (215.2) Ber. C 39.06 H 6.09 N 32.54 Gef. C 39.35 H 6.49 N 32.00

1-Methyl-2-nitromethylen-Δ⁴-imidazolin-carbonsäure-(3)-[N,N-dimethyl-amidin] (21): 1.5 g **6³** werden mit 20 ccm 2 *n HCl* 45 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei sich CO₂ entwickelt. Danach wird mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH 8 neutralisiert und der entstandene Niederschlag in der Siedehitze durch Zugabe von weiteren 30 ccm Wasser erneut gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich orangerote, filzige Nadelchen ab, die gesammelt und bei 100° getrocknet werden (0.55 g). Aus dem Filtrat lassen sich durch partielles Einengen weitere 0.15 g Substanz isolieren. Aus 25 ccm Wasser (mit A-Kohle) erhält man 0.57 g orangerote Kristalle vom Schmp. 182°.

C₈H₁₃N₅O₂ (211.2) Ber. C 45.49 H 6.20 N 33.16 Gef. C 45.83 H 6.27 N 33.25

1-Benzyl-2-nitromethylen-Δ⁴-imidazolin-carbonsäure-(3)-amidin (22): 1.26 g **7** werden mit 20 ccm Wasser, 5 ccm konz. *HCl* und wenigen Tropfen Octanol 45 Min. unter Rückfluß gekocht. Man gibt etwas A-Kohle zu, filtriert heiß und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der

Rückstand wird mit wenig Wasser versetzt und unter schwachem Erwärmen mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es wird erneut zur Trockne eingengt und der trockene Rückstand mit 50 ccm absol. Äthanol ausgekocht. Man filtriert und engt das Filtrat auf 20 ccm ein. Nach 12 Stdn. filtriert man von wenig abgeschiedenen anorganischen Salzen ab und reduziert das Vol. des Filtrates dann auf 12 ccm. Nach 3tägigem Kühlen im Eisschrank werden die abgeschiedenen Kristalle gesammelt und im Exsikkator getrocknet (0.25 g), aus 4 ccm Äthanol umkristallisiert und im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.1 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 164° .

$C_{12}H_{13}N_5O_2$ (259.3) Ber. C 55.59 H 5.05 N 27.02 Gef. C 55.32 H 5.16 N 27.06

8-Benzolazo-5-amino-3-äthoxy-1-methyl-1.2.3.7-tetrahydro-imidazo[1.2-c]pyrimidin-hydrochlorid (entspr. **25**): Man suspendiert 12.5 g *4-Chlor-5-benzolazo-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin* (**24**)²⁾ in 70 ccm dest. Dimethylformamid und setzt dann 17 ccm *Methylamino-acetaldehyd-diäthylacetal* zu. Unter Auflösung steigt die Temp. von 25 auf 39° an. Nach mehreren Stdn. wird i. Vak. bei möglichst tiefer Temp. auf 25 ccm eingengt und über Nacht im Eisschrank gekühlt. Man saugt das abgeschiedene Produkt ab, wäscht mit Äthanol und trocknet bei 100° (2.96 g). Das Filtrat wird mit Äthanol auf 60 ccm verdünnt und erneut im Eisschrank gekühlt. Die weitere Fraktion bringt 2.27 g Substanz vom Schmp. 204° . Zur Analyse wurde 1 g dreimal aus Äthanol umkristallisiert und bei 100° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet. Ausb. 0.22 g gelbe Kristalle vom Schmp. 210° .

$C_{15}H_{18}N_6O_2 \cdot HCl$ (350.8) Ber. C 51.36 H 5.46 Cl 10.11 N 23.96
Gef. C 50.81 H 5.67 Cl 9.87 N 24.49

5-Nitro-4-[\beta-diäthoxy-äthylamino]-uracil (**26**): 1.85 g *4-Chlor-5-nitro-uracil*⁶⁾ werden in 10 ccm Äthanol mit 3 ccm *Aminoacetaldehyd-diäthylacetal* versetzt, wobei eine starke exotherme Reaktion erfolgt. Man gibt weitere 80 ccm Äthanol zu, kocht auf bis zur Lösung, läßt abkühlen und saugt am andern Morgen den abgeschiedenen Niederschlag ab (1.58 g). Durch partielles Einengen des Filtrats gewinnt man weitere 0.15 g. Zur Reinigung wird aus 70 ccm Äthanol mit A-Kohle umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Ausb. 1.28 g farblose Kristalle vom Schmp. $263-265^\circ$ (Zers.). Wird die Substanz bei 183° in den Schmelzblock gebracht, so schmilzt sie zunächst bei 187° und wird kurz danach wieder fest.

$C_{10}H_{16}N_4O_6$ (288.3) Ber. C 41.66 H 5.59 N 19.44 Gef. C 41.94 H 6.10 N 19.58

5-Nitro-4-[methyl-(\beta-diäthoxy-äthyl)-amino]-uracil (**27**) (Methylaminoacetal-Salz): Man setzt 1.75 g *4-Chlor-5-nitro-uracil*⁶⁾ in 10 ccm Äthanol mit 3 ccm *Methylamino-acetaldehyd-diäthylacetal* um. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird wenige Min. unter Rückfluß gekocht und dann über Nacht im Eisschrank gekühlt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Äthanol/Äther gewaschen und im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet (2.34 g). Nach Umkristallisieren aus 10 ccm Äthanol und Trocknen bei 100° 1.52 g gelbe Kristalle vom Schmp. 141° .

$C_{11}H_{18}N_4O_6 \cdot C_7H_{17}NO_2$ (449.5) Ber. C 48.10 H 7.85 N 15.58
Gef. C 48.03 H 7.80 N 15.71

8-Nitro-3-hydroxy-5.7-dioxo-1.2.3.5.6.7-hexahydro-imidazo[1.2-c]pyrimidin (**28**): 0.3 g **26** werden in 6 ccm 2*n* HCl kurz erhitzt und dann heiß filtriert. Beim Erkalten scheiden sich Kristalle ab, die abgesaugt und nach Waschen im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet werden. Ausb. 0.15 g farblose Kristalle vom Schmp. $270-280^\circ$ (Zers.). Wird die Substanz bei 270° in den Schmelzblock eingesetzt, so schmilzt sie bei 277° (Zers.).

$C_6H_6N_4O_5 \cdot H_2O$ (232.2) Ber. C 31.04 H 3.47 N 24.14 Gef. C 31.13 H 3.92 N 23.66

⁶⁾ R. M. Cresswell und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] 1960, 4768.

8-Nitro-3-hydroxy-5,7-dioxo-1-methyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-imidazo[1,2-c]pyrimidin (29): 1.12 g 27 (Methylaminoacetal-Salz) werden mit 10 ccm *n HCl* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheiden sich Kristalle ab, die nach mehreren Stdn. gesammelt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet werden (0.38 g). Man kristallisiert zweimal aus Äthanol (0.1 g aus 25 ccm) um. Ausb. 0.1 g gelbe Kristalle vom Schmp. 211–212° (Zers.).

$C_7H_8N_4O_5$ (228.2) Ber. C 36.85 H 3.53 N 24.56 Gef. C 36.92 H 3.71 N 23.96

8-Nitro-3-äthoxy-5,7-dioxo-1-methyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-imidazo[1,2-c]pyrimidin (30): 0.45 g 27 (Methylaminoacetal-Salz) werden in 2 ccm Octanol wenige Min. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen scheiden sich aus der dunklen Lösung Kristalle ab. Man setzt 20 ccm Äthanol zu, kocht auf bis Lösung eingetreten ist, behandelt mit Aktivkohle und filtriert. Nach mehrstdg. Kühlen wird abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.1 g). Aus 15 ccm Äthanol 0.07 g gelbe Kristalle vom Schmp. 236–237° (Zers.).

$C_9H_{12}N_4O_5$ (256.2) Ber. C 42.19 H 4.72 N 21.87 Gef. C 42.18 H 5.01 N 21.62

8-Nitro-3-äthoxy-7-oxo-5-imino-1,6-dimethyl-1,2,3,5,6,7-hexahydro-imidazo[1,2-c]pyrimidin (31): 1.05 g 5 werden in 25 ccm *2n HCl* bei Raumtemp. suspendiert und 30 Min. stehengelassen. Nach etwa 15 Min. ist vollständige Lösung eingetreten. Man neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat, engt i. Vak. auf ein kleineres Vol. ein und kühlt im Eisschrank über Nacht. Die abgeschiedenen Kristalle werden scharf abgesaugt und im Vak.-Exsikkator über P_2O_5 getrocknet: 0.22 g (Schmp. 138–140°), die aus 6 ccm Chloroform + 20 ccm Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert werden. Nach zweitägigem Kühlen werden die Kristalle gesammelt und 2 Stdn. bei 70° i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.11 g gelbe Kristalle vom Schmp. 143–145°.

$C_{10}H_{15}N_5O_4$ (269.3) Ber. C 44.60 H 5.62 N 26.01 Gef. C 44.81 H 5.91 N 25.75

5-Nitro-2,4-diamino-6-oxo-3-methyl-dihydropyrimidin: 5.0 g *5-Nitroso-2,4-diamino-3-methylpyrimidin* werden in 70 ccm Trifluoressigsäure suspendiert und bei Raumtemp. unter Rühren im Laufe von 4 Stdn. tropfenweise mit 9 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxid* versetzt. Man rührt noch 2 Stdn. und läßt dann die klare Lösung über Nacht bei Raumtemp. stehen. Nach Einengen zur Trockne wird in 80 ccm Wasser aufgenommen, mit *1n Na_2CO_3* bis pH 5 neutralisiert und nach Abkühlen der Niederschlag gesammelt. Nach Umkristallisieren aus Wasser (2mal mit A-Kohle) 2.7 g hellgelbliche Kristalle vom Schmp. 262° (Zers.).

$C_5H_7N_5O_3$ (185.2) Ber. C 32.44 H 3.81 N 37.83 Gef. C 32.31 H 4.08 N 37.54

*5-Nitro-4-methylamino-uracil*⁶⁾: Zur Lösung von 5.0 g *4-Methylamino-uracil*⁷⁾ in 10 ccm konz. Schwefelsäure gibt man nach Abkühlen auf 0° tropfenweise unter Rühren 5 ccm *rauchende Salpetersäure* (*d* 1.5), läßt 15 Min. stehen, gießt auf Eis und saugt den Niederschlag ab. Nach Waschen mit Wasser wird bei 100° getrocknet (4.5 g). Aus viel Wasser (mit A-Kohle) kommen 4 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 310° (Zers.).

$C_5H_6N_4O_4$ (186.1) Ber. C 32.26 H 3.25 N 30.10 Gef. C 32.49 H 3.27 N 29.96

5-Nitro-4-methylamino-3-methyl-uracil: 3.0 g *4-Methylamino-3-methyl-uracil*⁸⁾ in 6 ccm konz. Schwefelsäure kühlt man mit Eis und gibt dann tropfenweise unter Rühren 3 ccm *rauchende Salpetersäure* (*d* 1.5) zu. Nach 15 Min. wird auf Eis gegossen, abgesaugt und der Nie-

⁷⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. 631, 171 (1960).

⁸⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. 647, 159 (1961).

derschlag säurefrei gewaschen. Trocknen bei 100° liefert 2.8 g gelbliche Kristalle. Aus Wasser (mit A-Kohle) 2.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 260° (Schäumen).

$C_6H_8N_4O_4$ (200.2) Ber. C 36.00 H 4.03 N 27.99 Gef. C 35.57 H 3.88 N 28.11

5-Nitro-4-dimethylamino-uracil: 2.0 g *4-Chlor-5-nitro-uracil*⁶⁾ werden mit 10 ccm 40-proz. wäbr. *Dimethylamin-Lösung* versetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion erhitzt man noch 5 Min. auf dem siedenden Wasserbad, säuert mit Eisessig und wenig Salzsäure an und sammelt nach Abkühlen den abgeschiedenen Niederschlag. Nach Waschen mit Wasser wird bei 100° getrocknet (1.5 g). Aus Wasser (mit A-Kohle) kommen 1.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 247° (Zers.).

$C_6H_8N_4O_4$ (200.2) Ber. C 36.00 H 4.03 N 27.99 Gef. C 36.16 H 3.84 N 27.69

[150/66]