

Wolfgang Pfeleiderer und Helmut Zondler\*)

Pteridine, XXXI<sup>1)</sup>

## Synthese und Eigenschaften blockierter 7.8-Dihydro-pterine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 6. April 1966)

■  
Mit der Synthese von 7.7-Dimethyl-7.8-dihydro-pterinen (38-40) wurden die ersten durch Alkylgruppen blockierten und somit gegen Oxydation stabilen Dihydropteridin-Derivate dargestellt. Ihr auffallendstes Merkmal ist die starke bathochrome Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande beim Übergang vom Neutralkmolekül zum Kation.

■  
Die Auffindung von Dihydropterinen in der Natur<sup>2-8)</sup> sowie die bei der Strukturklärung der aus *Drosophila melanogaster* isolierten Augenpigmente Sepia- und Iosepiapterin<sup>3,9-16)</sup> zu Tage getretenen Schwierigkeiten machten die Synthese definierter, durch Alkylgruppen blockierter Dihydropteridin-Derivate notwendig, um an den jeweiligen Modellsubstanzen die chemischen und physikalischen Eigenschaften untersuchen zu können. Die Dringlichkeit derartiger Untersuchungen wird ferner dadurch unterstrichen, daß auch die in ihrer Konstitution noch keineswegs gesicherten *Drosophila*-Pterine, Droso-, Isodroso- und Neodrosopterin<sup>6,7,9,15-19)</sup>, zur Dihydropterin-Reihe gehören dürften.

Vom Pterin (1), der Stammverbindung der meisten bis heute aufgefundenen natürlichen Pteridinabkömmlinge, leiten sich theoretisch fünf Dihydro-Derivate (2-6) ab. Da uns der Syntheseweg zu einem 7.7-Dimethyl- bzw. 7.7.8-Trimethyl-7.8-dihydropterin am einfachsten erschien, studierten wir zunächst die Substituierbarkeit des

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

1) XXX. Mitteil.: W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966).

2) H. S. Forrest und H. K. Mitchell, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5656; 5658 (1954).

3) M. Viscontini und E. Möhlmann, Helv. chim. Acta **42**, 836 (1959).

4) H. S. Forrest, C. van Baalen und J. Myers, Science [Washington] **125**, 699 (1957).

5) C. van Baalen, H. S. Forrest und J. Myers, Proc. nat. Acad. Sci. USA **43**, 701 (1957).

6) M. Viscontini, E. Hadorn und P. Karrer, Helv. chim. Acta **40**, 579 (1957).

7) M. Viscontini, Ind. chim. belge **10**, 1181 (1960).

8) s. a. Zusammenfass.: W. Pfeleiderer, Angew. Chem. **75**, 993 (1963). I. Ziegler, Ergebnisse der Physiologie, Bd. 56, 1, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.

9) M. Viscontini und E. Möhlmann, Helv. chim. Acta **42**, 1679 (1959).

10) H. S. Forrest, D. Hatfield und C. van Baalen, Nature [London] **183**, 1269 (1959).

11) H. S. Forrest, C. van Baalen und J. Myers, Arch. Biochem. Biophysics **83**, 508 (1959).

12) S. Nawa, Bull. chem. Soc. Japan **33**, 1555 (1960).

13) H. S. Forrest und S. Nawa, Nature [London] **196**, 169 (1962).

14) H. S. Forrest und S. Nawa, Nature [London] **196**, 372 (1962).

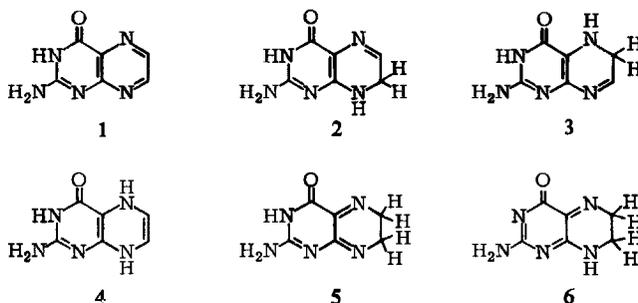
15) M. Viscontini, in: Pteridine Chemistry, S. 267, Pergamon Press, Oxford 1964.

16) H. S. Forrest und S. Nawa, l. c.<sup>15)</sup>, S. 281.

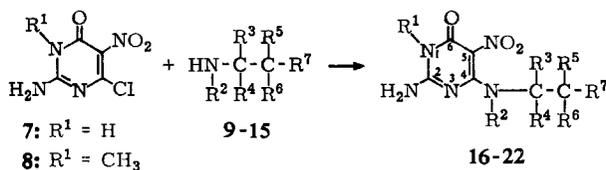
17) M. Viscontini und P. Karrer, Helv. chim. Acta **40**, 968 (1957).

18) M. Viscontini, Helv. chim. Acta **41**, 922, 1299 (1958).

19) M. Viscontini, Farmaco [Pavia] Ediz. sci. **18**, 47 (1963).



Halogenatoms im 4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin (7) und seinem 1-Methyl-Derivat 8 durch verschiedene in  $\alpha$ - und  $\beta$ -Stellung mehr oder weniger stark verzweigte primäre und sekundäre Amine.

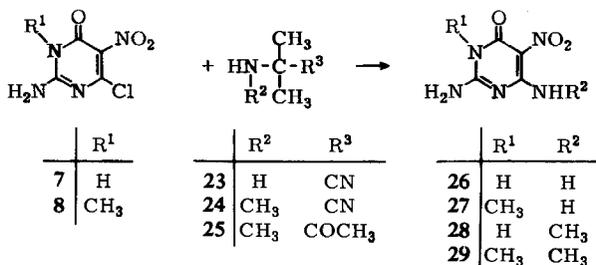


9-22	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$	$R^7$
9		$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	OH
10		H	H	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	OH
11		H	H	H	$CH_3$	$CH_3$	OH
12		H	$CH_3$	$CH_3$	H	H	H
13		$CH_2C_6H_5$	$CH_3$	H	H	H	OH
14		$CH_2C_6H_5$	$CH_3$	$CH_3$	H	H	OH
15		$C_4H_9$	$CH_3$	$CH_3$	H	H	OH
16	$CH_3$	$CH_2C_6H_5$	H	H	H	H	OH
17	H	H	H	$CH_3$	$CH_3$	$CH_3$	OH
18	H	H	H	H	$CH_3$	$CH_3$	OH
19	H	H	$CH_3$	$CH_3$	H	H	H
20	$CH_3$	H	$CH_3$	$CH_3$	H	H	H
21	H	$CH_2C_6H_5$	$CH_3$	H	H	H	OH
22	$CH_3$	H	H	H	$CH_3$	$CH_3$	Cl

In Analogie zu früheren Untersuchungen<sup>20)</sup> mit unverzweigten primären und sekundären Aminen beeinträchtigt eine einfache  $\alpha$ - bzw. zweifache  $\beta$ -Verzweigung eines primärenamins, wie etwa in 10 bzw. 11, den Reaktionsablauf in keiner Weise: man erreicht schon bei Raumtemp. in exothermer Reaktion eine Substitution zu 17 bzw. 18. Versucht man jedoch tert.-Butylamin (12) bzw. 2-Benzylamino-propanol-(1) (13), als Beispiele für ein in  $\alpha$ -Stellung zweifach verzweigtes primäres bzw. einfach verzweigtes sekundäres Amin, zur Reaktion zu bringen, so ist nunmehr Erhitzen in Dimethylformamid erforderlich. Mit 2-Benzylamino- (14) und 2-n-Butylamino-2-methyl-propanol-(1) (15) schließlich konnten wir weder bei 7 noch bei 8, selbst nach

<sup>20)</sup> W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. 677, 113 (1964).

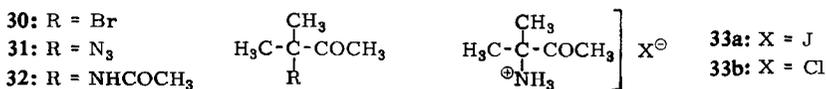
längerem Kochen in Dimethylformamid, eine Substitution herbeiführen. In einem sekundären Amin, dessen eine  $\alpha$ -Stellung zweifach verzweigt ist, scheint demnach der Stickstoff so stark abgeschirmt zu sein, daß die nach  $S_N2$  verlaufende Substitution am Heterocyclus bei gleichzeitiger Gegenwart eines großen *o*-Substituenten aus sterischen Gründen nicht mehr möglich ist. Unter diesen Gesichtspunkten war nicht überraschend, daß 2.2-Dimethyl-äthylenimin mit **8** nicht das normale Substitutionsprodukt sondern unter Ringöffnung und Addition von HCl **22** lieferte.



Ein unerwartetes Ergebnis zeigten auch das  $\alpha$ -Amino- (**23**) und  $\alpha$ -Methylaminoisobuttersäurenitril (**24**) sowie das aus Methyl- $[\alpha$ -chlor-isopropyl]-keton und Methylamin dargestellte Methyl- $[\alpha$ -methylamino-isopropyl]-keton (**25**), die mit **7** und **8** in siedendem Dimethylformamid in einer ungewöhnlichen Eliminierungsreaktion die auf anderem Wege dargestellten 4-Amino- bzw. 4-Methylamino-5-nitro-pyrimidine **26**–**29**<sup>20)</sup> ergaben.

Im Hinblick auf die Synthese eines blockierten 7,8-Dihydro-pterins hatten nach diesen Erfahrungen nur Amine vom Typ des tert.-Butylamins Aussicht auf eine erfolgreiche Reaktion mit 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen. Von der in  $\beta$ -Stellung erforderlichen Carbonylfunktion mußte der Keto- vor der Aldehydgruppe der Vorzug gegeben werden, da letztere stark zum Imidazo[1.2-*c*]pyrimidin-Ringschluß tendiert<sup>21)</sup>.

Da das Methyl- $[\alpha$ -amino-isopropyl]-keton (**33**) auf dem in der Literatur<sup>22)</sup> genannten Wege nur in mäßigen Ausbeuten zugänglich ist, haben wir uns zunächst um einen verbesserten Syntheseweg bemüht.

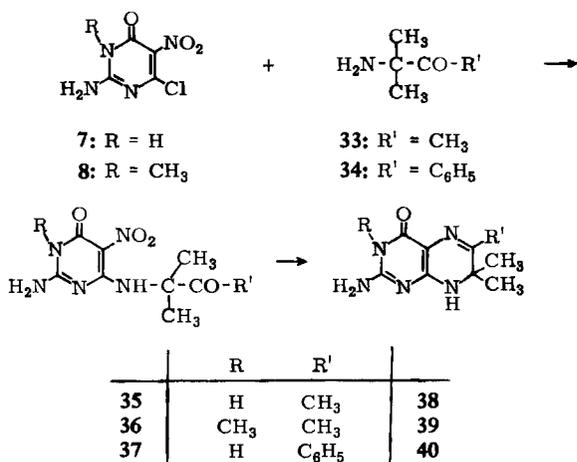


Umsetzung von Methyl- $[\alpha$ -brom-isopropyl]-keton (**30**) mit Natriumazid ergab die  $\alpha$ -Azido-Verbindung **31**, die — wegen der bei normaler Reduktion erfolgenden Hexamethyl-dihydro-pyrazin-Bildung<sup>23)</sup> — katalytisch mit Raney-Nickel/Wasserstoff in Acetanhydrid in das Methyl- $[\alpha$ -acetamino-isopropyl]-keton (**32**) übergeführt wurde. Hydrolyse mit Mineralsäuren liefert hieraus **33** in Form seiner beständigen Salze. Zur Charakterisierung wurden von **31** und **32** die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone und von **33** das Semicarbazon dargestellt.

<sup>21)</sup> H. Zondler und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 2984 (1966).

<sup>22)</sup> S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. **44**, 57 (1911).

<sup>23)</sup> M. O. Forster und F. M. van Gelderen, J. chem. Soc. [London] **1911**, 239.



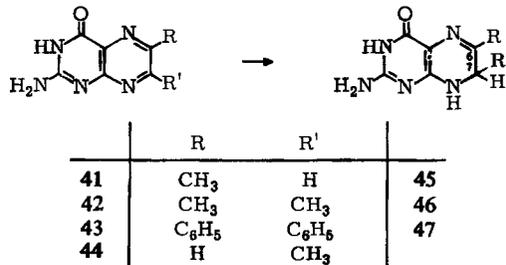
Für die Umsetzungen mit **7** und **8** wurde **33** zunächst in Form seiner Salze mit dem Pyrimidin in Dimethylformamid gelöst und dann bei etwa 100° durch langsame Zugabe von zwei Äquivv. Triäthylamin die Reaktion in Gang gesetzt. In gleicher Weise wurde ferner das Hydrochlorid des [ $\alpha$ -Amino-isopropyl]-phenyl-ketons (**34**)<sup>22)</sup> mit **7** umgesetzt. Bei sämtlichen drei Reaktionsprodukten handelt es sich auf Grund der IR-Spektren (neben den Amidbanden starke Carbonylbanden im Bereich von 1709–1715/cm) um die offenkettigen Pyrimidin-Derivate **35**–**37** und nicht um bicyclische Imidazo[1.2-*c*]pyrimidine<sup>21)</sup>. Durch katalytische Reduktion der Nitrogruppe in **35**–**37** und anschließendes Erhitzen erhält man in guten Ausbeuten das 6.7.7-Trimethyl- (**38**), das 3.6.7.7-Tetramethyl- (**39**) und das 7.7-Dimethyl-6-phenyl-7.8-dihydro-pterin (**40**). Gegen Luftsauerstoff und milde Oxydationsmittel sind diese drei Dihydropterine erwartungsgemäß stabil.

Mit Hilfe dieser Modellsubstanzen war es uns dann auch erstmals möglich, die Struktur des 6-Methyl-7.8-dihydro-pterins (**45**), das *Boothe* und Mitarbb.<sup>24)</sup> durch Reduktion von 2-Amino-4-hydroxy-pteridinyl-(6)-methyl-pyridiniumjodid mit Zink sowie *Boon*<sup>25)</sup> bei der reduktiven Cyclisierung des 5-Benzolazo-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidinyl-(4)-aminoacetons erhielten, durch Spektrenvergleich zu sichern (Tab. 1). Die Nacharbeitung beider Synthesewege ergab identische Produkte; wie wir ferner feststellten, bleibt die Reduktion des 6-Methyl-pterins (**41**) mit Zink oder Natriumdithionit in alkalischer Lösung ebenfalls auf der Dihydrostufe stehen und liefert beim Ansäuern mit HCl **45** in Form seines gut kristallisierenden Monohydrochlorid-monohydrats.

Auch durch partielle katalytische Reduktion mit Raney-Nickel/Wasserstoff läßt sich **41** in verdünnt alkalischem Medium in guter Ausbeute in **45** überführen, wenn

<sup>24)</sup> *J. H. Boothe, C. W. Waller, E. L. R. Stokstadt, B. L. Hutchings, J. H. Mowat, R. B. Angier, J. Semb, Y. Subba Row, D. B. Cosulich, M. J. Fahrenbach, M. E. Hultquist, E. Kuh, E. H. Northey, D. R. Seeger, J. P. Sickels und J. M. Smith jr.*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 27 (1948).

<sup>25)</sup> *W. R. Boon und T. Leigh*, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1497.



man nach Aufnahme von 1 Moläquiv. H<sub>2</sub> unterbricht. Ferner gelang es, das 6.7-Dimethyl-pterin (**42**) mit Natriumdithionit und das 6.7-Diphenyl-pterin (**43**) mit Zink in Natronlauge in die entsprechenden 7.8-Dihydro-Derivate **46** und **47** zu überführen; dagegen blieben sämtliche Versuche, das 7-Methyl-pterin (**44**) unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu reduzieren, merkwürdigerweise erfolglos.

Den sicheren Beweis für die übereinstimmenden Strukturen sämtlicher dargestellter C- und N-Methyl-7.8-dihydro-pterine erbrachten wir durch Bestimmung und Vergleich der pK<sub>a</sub>-Werte sowie der darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der reinen Molekülformen (Tab. 1).

Tab. 1. Physikalische Konstanten von 7.8-Dihydro-pterinen

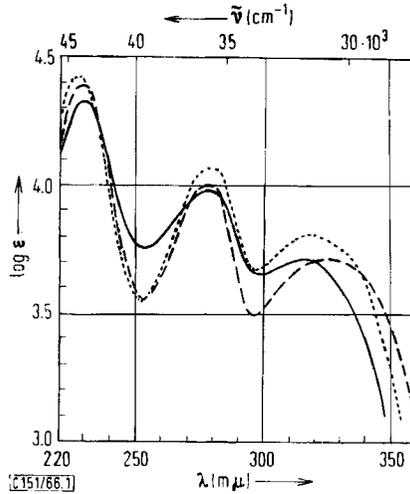
-7.8-dihydro-pterin	pK <sub>a</sub> -Wert in Wasser (20°) Streuung		UV-Absorptionsspektren		pH-Wert	Molekül- art**)
			λ <sub>max</sub> [mμ]	log ε <sub>max</sub>		
6.7.7-Trimethyl- (38)	4.24*)	± 0.05	252 [270] 350	4.25 [3.87] 3.83	1.0	+
	11.05	0.15	227 278 316	4.41 4.06 3.79	7.0	0
			230 280 316	4.18 3.93 3.81	14.0	-
3.6.7.7-Tetramethyl- (39)	4.13*)	0.06	254 [272] 350	4.25 [3.76] 3.81	1.0	+
			229 279 316	4.32 3.98 3.71	7.0	0
6-Methyl- (45)	4.17*)	0.03	252 [271] 361	4.27 [3.88] 3.71	1.0	+
	10.85	0.03	229 279 324	4.41 4.02 3.75	7.0	0
			231 282 322	4.17 3.90 3.76	14.0	-
6.7-Dimethyl- (46)	4.16*)	0.02	252 [270] 350	4.24 [3.89] 3.79	1.0	+
	11.09	0.12	227 280 318	4.40 4.05 3.79	7.0	0
			231 281 318	4.16 3.92 3.79	14.0	-
7.7-Dimethyl-6-phenyl- (40)	2.89	0.13	261 [290] 381	4.22 [3.81] 4.06	1.0	+
	11.1	0.1	233 282 337	4.36 4.04 3.98	7.0	0
			240 280 342	4.23 3.81 4.01	14.0	-
6.7-Diphenyl- (47)	10.5	0.1	248 286 372	4.30 4.00 4.08	7.0	0
			252 [290] 384	4.22 [3.81] 4.12	14.0	-
8-Methyl-6.7-diphenyl-			260 [290] 386	4.36 [3.98] 4.14	Methanol	0

\*) Durch potentiometrische Titration bestimmt.

\*\*\*) + = Kation; 0 = Neutramolekül; - = Anion.

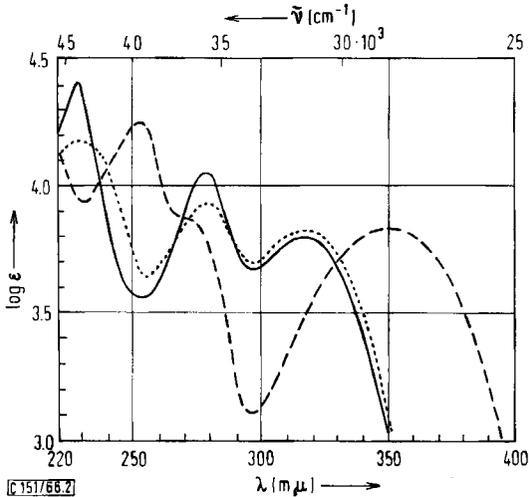
[ ] Schulter.

Das auffallendste Merkmal dieser 7.8-Dihydro-pterine ist die Tatsache, daß beim Übergang vom Neutramolekül zum Kation eine starke ungewöhnliche bathochrome Verschiebung des langwelligen Absorptionsmaximums beobachtet wird, während der Übergang zum Monoanion von keiner oder nur einer sehr kleinen Verschiebung der Bande begleitet ist. Dieses charakteristische Verhalten dürfte für die Bestimmung von



Abbild. 1. UV-Spektren der Neutrale Moleküle von 39 —, 45 --- und 46 ..... in Puffer pH 7.0

7.8-Dihydro-pterinen von größtem Wert sein, da die quasi-heteroaromatischen Pterine durch entgegengesetzte spektrale Verschiebungen gekennzeichnet sind.



Abbild. 2. UV-Spektren des Neutrale Moleküls — (pH 7.0), des Kations --- (pH 1.0) und des Monoanions ..... (pH 14.0) von 38

Die in 6- und 7-Stellung disubstituierten Phenyl-Derivate können in diese Reihe nicht aufgenommen werden, da das UV-spektrophotometrische Verhalten von 47, das in neuester Zeit auch durch Kondensation von 2.4.5-Triamino-6-oxo-dihydro-pyrimidin und Benzoin erhalten und durch NMR-Untersuchungen in seiner Struk-

tur<sup>26)</sup> gesichert wurde, analog dem 8-Methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterin<sup>27)</sup> auf einen andersartigen Chromophor hindeutet.

Tab. 2.  $R_F$ -Werte von 7.8-Dihydro-pterinen. Absteigende Methode auf Schleicher und Schüll Papier 2043 b Gl. Fluoreszenzfarben beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254 \text{ m}\mu$  bzw.  $\lambda = 365 \text{ m}\mu$ : GR = grau, DB = dunkelblau, HB = hellblau, BL = leuchtend blau, GL = gelblich, A = Absorption

Substanz	n-Butanol/5n Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH <sub>3</sub> (2:1)		4-proz. Natriumcitrat- lösung		3-proz. NH <sub>4</sub> Cl-Lösung					
	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$	365 m $\mu$			
38	0.25	A	GR	0.68	DB	DB	0.58	A	DB	0.58	GL	GL
39	0.32	A	GR	0.76	DB	DB	0.63	A	DB	0.68	GL	GL
45	0.34	HB	HB	0.36	HB	HB	0.38	HB	HB	0.34	HB	HB
46	0.39	HB	HB	0.55	HB	HB	0.50	HB	HB	0.50	HB	HB
40	0.65	BL	BL	0.83	BL	BL	0.45	BL	BL	0.48	GR	BL
47	0.70	BL	BL	0.83	BL	BL	0.30	GR	BL	0.31	GR	BL
Vergleichs- substanz 1.3.6-Trimethyl- 7-hydroxy- lumazin	0.70	B	B	0.60	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir auch an dieser Stelle recht herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit. Den chem. techn. Assistentinnen Frau I. Nübel und Fräulein C. Herrmann gilt unser Dank für die Bestimmung der physikalischen Daten.

## Beschreibung der Versuche

2-Amino-3-methyl-butanol-(3) (10)<sup>28)</sup>: 44.0 g Methyl- $[\alpha$ -hydroxy-isopropyl]-keton-oxim<sup>29)</sup> werden in 400 ccm Äthanol 12 Stdn. bei 80° mit Raney-Nickel im Schüttelautoklaven bei etwa 100 at Wasserstoffdruck hydriert. Durch zweimalige Fraktionierung des Reaktionsproduktes unter Normaldruck über eine Kolonne erhält man 25.8 g des *Amins* vom Sdp. 158—159°. Lit. 28); Sdp.<sub>100</sub> 100°.

1-Amino-2-methyl-propanol-(2) (11)<sup>30,31)</sup>: 2.6 g  $\alpha$ -Hydroxy-isobutyraldehyd-oxim<sup>31)</sup> werden in 50 ccm Methanol in der Schüttelente mit Raney-Nickel/H<sub>2</sub> hydriert. Nach 12 Stdn. sind 1150 ccm Wasserstoff aufgenommen. Man entfernt den Katalysator und zieht dann das Lösungsmittel i. Vak. vollständig ab. Das zurückbleibende Öl wurde ohne weitere Reinigung für die spätere Umsetzung verwendet.

2-Benzylamino-2-methyl-propanol-(1) (14): Man rührt 356 g 2-Amino-2-methyl-propanol-(1) mit 127 g Benzylchlorid 36 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad, versetzt mit 500 ccm 2n NaOH und schüttelt mit 5 Portionen Äther zu je 250 ccm aus. Die vereinigten Extrakte werden mit wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet, der Äther abgezogen und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Man erhält 41 g des Ausgangsamins (Sdp.<sub>20</sub> 81°) und 162.5 g 14 vom Sdp.<sub>17</sub> 158° und Schmp. 53°. Aus Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 57—58° (3 Stdn. i. Hochvak. bei Raumtemp. getrocknet).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO (179.3) Ber. C 73.70 H 9.56 N 7.81 Gef. C 73.61 H 9.51 N 7.60

<sup>26)</sup> M. Viscontini und S. Huwiler, Helv. chim. Acta 48, 764 (1965).

<sup>27)</sup> W. E. Fidler und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] 1957, 4157.

<sup>28)</sup> E. D. Bergmann und D. F. Hermann, J. appl. Chem. 3, 47 (1953).

<sup>29)</sup> H. Scheibler und A. Fischer, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 2916 (1922).

<sup>30)</sup> H. Dersin, Ber. dtsh. chem. Ges. 54, 3158 (1921).

<sup>31)</sup> K. A. Oglobin, J. allg. Chem. 22, 2121 (1952); C. A. 48, 1945 (1954).

*2-n-Butylamino-2-methyl-propanol-(1)* (15): 69 g *n-Butylbromid* werden mit 89 g *2-Amino-2-methyl-propanol-(1)* 10 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad gerührt und noch weitere 12 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Man versetzt mit 125 ccm 2*n* NaOH, trennt die beiden Schichten und extrahiert die wäbr. Phase mit 5mal 50 ccm Äther. Man vereinigt die Ätherextrakte mit dem abgetrennten Amin, trocknet mit wasserfreiem Natriumcarbonat und zieht den Äther ab. Die Vak.-Destillation des Rückstands liefert 33 g Rohprodukt vom Sdp.<sub>14</sub> 80–84°. Weitere zweimalige Destillation bei Normaldruck über eine Kolonne liefert 14.2 g, Sdp. 203–204°, Schmp. 66°. Aus tiefsiedendem Petroläther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 68°.

C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>NO (145.2) Ber. C 66.15 H 13.19 N 9.64 Gef. C 65.93 H 12.96 N 9.83

*5-Nitro-2-amino-4-[(β-hydroxy-äthyl)-benzyl-amino]-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin* (16): Man erhitzt 1 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin* (8)<sup>20</sup> mit 1.5 ccm *Benzylaminoäthanol* (9) in 10ccm Äthanol. Der in der Siedehitze ausfallende Niederschlag wird nach 4 Stdn. abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (1.32 g). Man kristallisiert aus 750 ccm Wasser um und trocknet bei 90° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. Ausb. 1 g gelbe Kristalle vom Schmp. 213°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (319.3) Ber. C 52.66 H 5.37 N 21.92 Gef. C 52.83 H 5.62 N 21.91

*5-Nitro-2-amino-4-[β-hydroxy-α-β-dimethyl-propylamino]-6-oxo-dihydropyrimidin* (17): 1.0 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin* (7)<sup>20</sup>, 1 ccm 10 und 5 ccm Äthanol werden kurz zum Sieden erhitzt. Der sich abscheidende farblose Niederschlag wird nach Erkalten abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (0.6 g). Aus 250 ccm Wasser 0.19 g farblose Kristalle vom Schmp. 292° (Zers.).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (257.3) Ber. C 42.02 H 5.88 N 27.23 Gef. C 41.97 H 5.79 N 26.78

*5-Nitro-2-amino-4-[β-hydroxy-β-methyl-propylamino]-6-oxo-dihydropyrimidin* (18): Das aus 2.6 g *α-Hydroxy-isobutyraldehyd-oxim* durch katalyt. Reduktion erhaltene 11 wird nach der Entfernung des dabei entstandenen Ammoniaks in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 2 ccm Triäthylamin versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von 1.9 g 7 in 4 ccm Dimethylformamid erhitzt man kurz zum Sieden. Der beim Abkühlen auskristallisierende Niederschlag wird nach 12stdg. Kühlen abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (1.4 g). Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol (1 g aus 325 ccm) ergibt 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 291–292° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (243.2) Ber. C 39.50 H 5.39 N 28.80 Gef. C 39.72 H 6.10 N 28.51

*5-Nitro-2-amino-4-tert.-butylamino-6-oxo-dihydropyrimidin* (19): Man suspendiert 1.0 g 7 in 4 ccm Dimethylformamid, versetzt mit 1 ccm *tert.-Butylamin* (12) und erhitzt 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad. Der beim Erkalten sich abscheidende Niederschlag wird nach 2 Tagen abgesaugt. Versetzen des Filtrats mit etwas Äthanol liefert eine zweite Fraktion. Aus 200 ccm Äthanol 0.56 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >360°. Bringt man eine Probe bei 340° in den Schmelzblock, so beobachtet man Schmelzen mit anschließender Verfestigung.

C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (227.2) Ber. C 42.29 H 5.77 N 30.82 Gef. C 42.16 H 5.77 N 30.88

*5-Nitro-2-amino-4-tert.-butylamino-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin* (20): Man kocht 1.0 g 8 mit 2 ccm *tert.-Butylamin* (12) kurz unter Rückfluß, wobei unter exothermer Reaktion Auflösung erfolgt. Nach 10 Min. wird mit Wasser versetzt und gekühlt. Man saugt den Niederschlag ab, löst in 30 ccm siedendem Äthanol und setzt unter Kochen langsam 75 ccm Wasser zu. Man läßt langsam abkühlen, stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt dann scharf ab. Nach Waschen mit Wasser wird bei 100° i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet: 0.99 g

blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 217° (Sintern zwischen 120° und 140°; danach erneutes Festwerden).

$C_9H_{15}N_5O_3$  (241.3) Ber. C 44.80 H 6.27 N 29.03 Gef. C 44.53 H 6.47 N 28.58

*5-Nitro-2-amino-4-[(β-hydroxy-α-methyl-äthyl)-benzyl-amino]-6-oxo-dihydropyrimidin (21)*: 0.95 g **7** werden mit 1.7 g *2-Benzylamino-propanol-(1)* (**13**)<sup>32</sup> und 3.5 ccm Dimethylformamid 15 Min. im Wasserbad auf 90° erhitzt. Man versetzt mit 50 ccm Wasser, wenig Eisessig und läßt abkühlen. Der gelbe Niederschlag wird am andern Morgen gesammelt und bei 100° getrocknet (0.7 g). Zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol (1 g aus 180 ccm) und 4stdg. Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. bei 100° liefert 0.32 g gelbe Kristalle vom Schmp. 174° (Zers.).

$C_{14}H_{17}N_5O_4$  (319.3) Ber. C 52.66 H 5.37 N 21.93 Gef. C 52.13 H 5.46 N 22.14

*5-Nitro-2-amino-4-[β-chlor-β-methyl-propylamino]-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin (22)*: Man versetzt 4.1 g **8** in 20 ccm Äthanol mit 3.5 ccm *2,2-Dimethyl-äthylenimin*<sup>33</sup>. Die beim Erwärmen einsetzende exotherme Reaktion wird durch weiteres 5minütiges Erhitzen vervollständigt. Nach 2 Stdn. gießt man in 200 ccm Wasser und saugt nach einiger Zeit den Niederschlag scharf ab, trocknet über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vak.-Exsikkator (2.84 g), kristallisiert viermal aus wenig Äthanol um und trocknet bei 100°. Die Substanz enthält kein ionogen gebundenes Chlor. Ausb. 0.58 g farblose Kristalle vom Schmp. 172°.

$C_9H_{14}ClN_5O_3$  (275.7) Ber. C 39.21 H 5.12 N 25.40 Cl 12.29  
Gef. C 39.61 H 5.30 N 25.80 Cl 12.34

*Methyl-[α-methylamino-isopropyl]-keton (25)*: Zu einer Lösung von 75 g Methylamin in 250 ccm Äthanol gibt man 78.5 g *Methyl-[α-chlor-isopropyl]-keton*<sup>34</sup>, wobei das Gemisch zum Sieden gerät (Rückflußkühler). Man läßt abkühlen, 4 Stdn. bei Raumtemp. stehen und setzt dann 500 ccm Äther zu. Das sich abscheidende Methylamin-hydrochlorid (40.5 g) wird nach einiger Zeit abgesaugt, das Filtrat unter Normaldruck auf dem siedenden Wasserbad soweit eingengt, bis nichts mehr überdestilliert. Der Rückstand wird über eine kleine Kolonne fraktioniert, wobei die Hauptmenge bei 148–152° übergeht (45 g). Erneute Destillation über eine Kolonne liefert 39 g vom Sdp. 150–152°.

$C_6H_{13}NO$  (115.2) Ber. C 62.57 H 11.38 N 12.16 Gef. C 62.98 H 11.67 N 11.91

*Pikrat*: Man versetzt 1 g **25** mit *Pikrinsäure* in Benzol und saugt den Niederschlag ab (1.4 g). Aus 20 ccm Wasser kommen 0.95 g gelbe Kristalle vom Schmp. 173°.

$C_6H_{14}NO[C_6H_2N_3O_7]$  (344.3) Ber. N 16.28 Gef. N 16.50

*5-Nitro-2,4-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (26)*<sup>35</sup>: Man suspendiert 1.9 g **7** in 5 ccm Dimethylformamid, setzt 2 ccm *α-Amino-isobuttersäurenitril (23)* zu und erhitzt wenige Min. zum Sieden. Der in heftiger exothermer Reaktion abgeschiedene kristalline Niederschlag wird nach Abkühlen und einigem Stehenlassen abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet (0.85 g). Man löst das Rohprodukt in 1 l verd. Natronlauge, säuert in der Siedehitze mit Essigsäure an, saugt heiß von wenig Flocken ab und läßt das Filtrat langsam erkalten. Tags darauf wird abgesaugt und bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. getrocknet. Ausb. 0.51 g farblose Kristalle vom Schmp. > 360°. Lit.<sup>35</sup>: > 350°.

$C_4H_5N_5O_3$  (171.1) Ber. C 28.07 H 2.95 N 40.93 Gef. C 27.85 H 3.44 N 40.65

<sup>32</sup>) A. Stoll, J. Peyer und A. Hofmann, *Helv. chim. Acta* **26**, 929 (1943).

<sup>33</sup>) T. L. Cairns, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 871 (1941).

<sup>34</sup>) P. Delbaere, *Bull. Soc. chim. Belgique* **51**, 1 (1942), C. 113 III, 763 (1942).

<sup>35</sup>) J. A. Carbon, *J. org. Chemistry* **26**, 455 (1961).

*5-Nitro-2,4-diamino-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin (27)*<sup>20</sup>: 2.05 g **8** werden in 5 ccm Dimethylformamid mit 2 ccm **23** 5 Min. zum Sieden erhitzt, wobei heftige Reaktion beobachtet wird. Anschließend wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus 300 ccm Wasser unter Zusatz von wenig Essigsäure umkristallisiert. Am andern Morgen wird der Niederschlag abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.68 g). Erneute Umkristallisation aus 250 ccm Wasser (mit Aktivkohle) und Trocknen bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. liefern 0.48 g gelbliche Nadelchen vom Schmp. 342–343° (Zers.). Lit.<sup>20</sup>: 346–347° (Zers.) (Einsetzen der Substanz in den Schmelzblock bei 330°).

*5-Nitro-2-amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (28)*<sup>20</sup>

a) Man suspendiert 1.9 g **7** in 5 ccm Dimethylformamid, setzt 2 ccm *α*-Methylamino-isobuttersäurenitril (**24**) zu und erhitzt zum Sieden. In exothermer Reaktion scheiden sich aus der heißen Lösung Kristalle ab, die nach Erkalten abgesaugt, mit Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet werden (1 g). Zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser (1 g aus 1 l) liefert nach Trocknen bei 100° das Monohydrat, das durch 12stdg. Vakuumtrocknung über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 100° 1 Mol Kristallwasser abgibt (ber. H<sub>2</sub>O 8.85, gef. H<sub>2</sub>O 8.71). Ausb. 0.76 g farblose Nadeln vom Schmp. > 360°. Lit.<sup>20</sup>: 360° (Zers.).

b) Man erhitzt 0.95 g **7** in 8 ccm Octanol mit 2 ccm **24** kurz zum Sieden. Aus der sich dunkel färbenden Lösung scheidet sich ein kristallines Produkt ab. Nach Erkalten wird mit 40 ccm Äthanol verdünnt, abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.48 g). Zur Reinigung löst man in 250 ccm heißer verd. Natronlauge, behandelt mit Aktivkohle und säuert nach Filtrieren mit Essigsäure schwach an. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab. Ausb. 0.39 g vom Schmp. > 360°.

c) 0.95 g **7** und 2 ccm *Methyl-[(α-methylamino-isopropyl)-keton (25)* werden in 3 ccm Dimethylformamid 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der sich abscheidende Niederschlag wird nach 2 Tagen abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (0.26 g). Aus dem Filtrat fällt Äthanol eine zweite Fraktion. Die Niederschläge werden gemeinsam in 300 ccm heißer verd. Natronlauge gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren mit Essigsäure angesäuert. Der Niederschlag wird tags darauf gesammelt und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.36 g farblose Kristalle vom Schmp. > 360°.

*5-Nitro-2-amino-4-methylamino-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin (29)*<sup>20</sup>

a) 2.05 g **8** und 2 ccm **24** werden in 5 ccm Dimethylformamid einige Min. unter Rückfluß gekocht. In der Hitze setzt stürmische Reaktion ein und bald danach scheidet sich aus der noch warmen Lösung ein kristalliner Niederschlag ab. Man saugt ab, wäscht mit Methanol und trocknet bei 100° (0.79 g). Das Filtrat wird zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert (0.87 g). Die vereinigten Fraktionen werden gemeinsam aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.88 g blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 269–270° (Zers.). Lit.<sup>20</sup>: 270–272° (beim Einsetzen der Substanz bei 240° in den Schmelzblock).

b) 1.02 g **8** und 2 ccm **25** werden in 5 ccm Äthanol 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man läßt 2 Tage stehen, saugt den Niederschlag ab und trocknet bei 100° (0.26 g). Aus 40 ccm Wasser 0.2 g blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 269° (Zers.).

c) 0.5 g **8** und 0.17 g *Methylamin-hydrochlorid* werden in 3 ccm Äthanol nach Zugabe von 0.6 ccm Triäthylamin 3 Min. unter Rückfluß gekocht. Die beim Erkalten abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, bei 100° getrocknet (0.36 g) und aus 25 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.28 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 269° (Zers.).

*Methyl-[(α-brom-isopropyl)-keton (30)*<sup>36</sup>): In einem Dreihalskolben werden 344 g *Methylisopropylketon* in 700 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Eiskühlung bei 5–10° Innentemp.

<sup>36</sup>) A. Faworski und A. Wanscheidt, C. **84** 1, 1007 (1913).

mit 640 g *Brom* in 300 ccm Tetrachlorkohlenstoff durch langsame Zugabe im Laufe von 2 Stdn. bromiert. Man läßt 12 Stdn. stehen und destilliert dann im Wasserbad die Hauptmenge des Tetrachlorkohlenstoffs ab. Den verbleibenden Rückstand destilliert man i. Vak. über, um von dunklen Nebenprodukten abzutrennen. Das Destillat wird sodann bei Normaldruck über eine Kolonne fraktioniert. Hauptfrakt. 483 g vom Sdp. 139–142°. Aus dem Vorlauf lassen sich durch nochmaliges Fraktionieren weitere 40 g **30** erhalten.

*Methyl-[ $\alpha$ -azido-isopropyl]-keton (31)*<sup>23)</sup>: 49.5 g **30** werden mit 19.5 g *Natriumazid* in 95 ccm dest. Formamid und 60 ccm Äthanol 2 1/2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Beim Versetzen der klaren Lösung mit 300 ccm Wasser scheidet sich das Azidoketon als Öl ab. Man trennt die obere Schicht ab, extrahiert den Rest mit dreimal 50 ccm Äther und trocknet nach Vereinigung mit wasserfreiem Natriumcarbonat. Nach Abziehen des Äthers wird über eine Kolonne bei 36 Torr fraktioniert. Ausb. 18 g vom Sdp.<sub>36</sub> 63°.

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: Eine kleine Menge **31** wird in *Methanol* mit *2,4-Dinitrophenylhydrazin* und einigen Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt. Der sich abscheidende Niederschlag bildet aus Äthanol orangefarbene Kristalle vom Schmp. 134–136°.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> (307.3) Ber. C 42.99 H 4.27 N 31.91 Gef. C 43.09 H 4.50 N 31.72

*Methyl-[ $\alpha$ -acetamino-isopropyl]-keton (32)*: 30.7 g **31** werden mit 180 ccm *Acetanhydrid* und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und nach Zugabe eines großen Überschusses an Raney-Nickel unter intensivem Rühren und Kühlen bei Raumtemp. hydriert. Man leitet durch das abgeschlossene, nur mit einem Abströmrohr versehene Reaktionsgefäß 8 Stdn. einen langsamen Wasserstoffstrom, filtriert danach vom Katalysator ab und engt i. Vak. bei Raumtemp. ein, bis kein Destillat mehr übergeht. Der ölige Rückstand, der zum Teil erstarrt, wird durch Aufkochen in 180 ccm Benzol gelöst. Man saugt von wenigen Flocken ab und engt i. Vak. auf etwa 60 ccm ein. Durch erneutes Erwärmen wird Lösung herbeigeführt, beim Abkühlen scheidet sich ein Kristallbrei ab. Nach 2 Tagen setzt man wenig Benzol zu, rührt auf und saugt scharf ab. Die farblosen Kristalle werden mit wenig kaltem Benzol gewaschen, dann an der Luft und später bei 80° getrocknet. Ausb. 22.5 g vom Schmp. 109°. Durch Einengen des Benzolfiltrats zur Trockne und Umkristallisation des Rückstands aus 1 l hochsiedendem Petroläther erhält man weitere 6.3 g vom Schmp. 109°. Zur Analyse wurde eine kleine Probe bei 80° i. Vak. sublimiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 110–111°.

C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (143.2) Ber. C 58.72 H 9.15 N 9.78 Gef. C 58.65 H 9.37 N 9.83

*2,4-Dinitro-phenylhydrazon*: 0.7 g **32** werden in 20 ccm *Methanol* mit 1 g *2,4-Dinitrophenylhydrazin* und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Nach kurzem Erhitzen zum Sieden läßt man abkühlen und stellt mehrere Stdn. in den Eisschrank. Man saugt scharf ab, wäscht mit Äthanol und trocknet bei 100° (1.16 g). Aus 40 ccm Äthanol kommen (nach Trocknen i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 0.99 g orangefarbene Nadelchen vom Schmp. 219°.

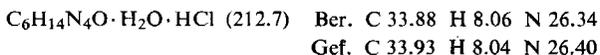
C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (323.3) Ber. C 48.29 H 5.30 N 21.66 Gef. C 48.49 H 5.31 N 21.69

*Methyl-[ $\alpha$ -amino-isopropyl]-keton-hydrojodid (33a)*<sup>22)</sup>: Man kocht 1.43 g **32** mit 5 ccm konz. *Jodwasserstoffsäure* 6 Stdn. unter Rückfluß, engt zur Trockne ein und schüttelt den Rückstand mit ca. 30 ccm Essigester gut durch. Die nahezu farblosen Kristalle werden abgesaugt, mit Essigester gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 2.0 g vom Schmp. 169°. Lit. 22): 169–170°.

*Methyl-[ $\alpha$ -amino-isopropyl]-keton-hydrochlorid (33b)*<sup>22)</sup>: 2.86 g **32** werden mit 10 ccm konz. *Salzsäure* 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht und wie vorstehend aufgearbeitet. Ausb. 2.21 g Rohprodukt vom Schmp. 200°. Man löst in 35 ccm Äthanol und setzt langsam 150 ccm Äther zu. Der Niederschlag wird nach 12 Stdn. abgesaugt und bei 100° getrocknet. Ausb. 1.75 g farblose Nadeln vom Schmp. 205°. Lit. 22): 210–211°.

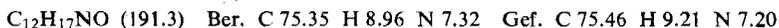
*Semicarbazon-hydrochlorid*

a) Nach Lösen von 2.23 g *Semicarbazid-hydrochlorid* in 5 ccm heißem Wasser und von 4.58 g *Hydrojodid 33a* in 5 ccm heißem Äthanol vereinigt man beide Lösungen, filtriert heiß von wenig Ungelöstem ab und stellt das Filtrat über Nacht in den Eisschrank. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (2.7 g). Zur Reinigung löst man in 6 ccm heißem Wasser, versetzt mit 10 ccm Äthanol und läßt abkühlen. Ausb. 1.97 g farblose Kristalle vom Schmp. 223° (anschließend wieder fest werdend).

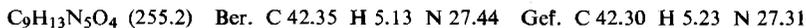


b) Aus 1.42 g *Semicarbazid-hydrochlorid* in 2 ccm Wasser und 1.75 g *Hydrochlorid 33b* in 3 ccm Äthanol erhält man analog 2.23 g farblose Kristalle vom Schmp. 223°.

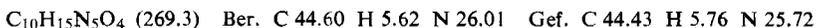
*Methyl-[\alpha-benzylamino-isopropyl]-keton*: 55.0 g **30** werden in 50 ccm absol. Äthanol mit 64 g frisch dest. *Benzylamin* versetzt. Durch die exotherme Reaktion kommt das Gemisch nach wenigen Min. zum Sieden. Aus der tiefroten Lösung scheiden sich bald farblose Kristalle von *Benzylamin-hydrobromid* ab, die nach Erkalten durch Zugabe von 250 ccm Äther vermehrt werden. Man saugt ab, zieht anschließend den Äther ab und fraktioniert den Rückstand über eine Kolonne i. Vak. Man erhält als Hauptfraktion eine Flüssigkeit (23.8 g) vom Sdp.<sub>10</sub> 142–148°. Nochmaliges Fraktionieren i. Vak. liefert 19.5 g vom Sdp.<sub>15</sub> 149°.



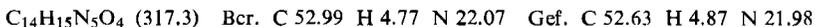
*5-Nitro-2-amino-4-[\alpha,\alpha-dimethyl-acetylamin]-6-oxo-dihydropyrimidin (35)*: Man löst 3.8 g **7** und 5.0 g *Hydrojodid 33a* in 15 ccm Dimethylformamid und läßt bei 70–80° langsam 5 ccm Triäthylamin zutropfen. Anschließend wird kurz auf 130° erhitzt und die Lösung nach Erkalten in 200 ccm Wasser eingerührt. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und noch feucht aus 100 ccm Äthanol umkristallisiert. Nach Trocknen bei 100° erhält man 1.68 g, durch Einengen des Filtrats weitere 0.82 g. Die vereinigten Fraktionen liefern aus 250 ccm Äthanol (nach Trocknen i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 100°) 1.84 g farblose Kristalle vom Schmp. > 290° (Zers.).



*5-Nitro-2-amino-4-[\alpha,\alpha-dimethyl-acetylamin]-1-methyl-6-oxo-dihydropyrimidin (36)*: Man löst 2.04 g **8** und 2.3 g *Hydrojodid 33a* in 5 ccm Dimethylformamid und tropft bei 100° langsam 6 ccm Triäthylamin zu. Gegen Ende gibt man noch 3 ccm Äthanol zu, damit eine klare Lösung entsteht. Nach Erkalten engt man i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 25 ccm Wasser um. Die derben Kristalle werden gesammelt und bei 100° getrocknet (2.26 g). 1 g wurde dreimal aus wenig Äthanol (1 g aus 10 ccm) umkristallisiert. 0.1 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 222–223°.



*5-Nitro-2-amino-4-[\alpha,\alpha-dimethyl-phenacylamin]-6-oxo-dihydropyrimidin (37)*: 0.35 g **7** und 0.4 g *[\alpha-Amino-isopropyl]-phenyl-keton-hydrochlorid* (entspr. **34**)<sup>22</sup> in 2 ccm Dimethylformamid werden bei 100° tropfenweise mit 0.5 ccm Triäthylamin versetzt. Anschließend wird kurz zum Sieden erhitzt und dann i. Vak. zur Trockne eingengt. Man digeriert den Rückstand mit wenig Wasser, saugt ab und trocknet das Produkt bei 100° (0.29 g). Aus 40 ccm Äthanol kommen 0.16 g farblose Kristalle vom Schmp. 288° (Zers.).



*6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-pterin (38)*: Man suspendiert 2.2 g **35** in 50 ccm Äthanol und hydriert nach Zugabe von Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. Nach 4 Std.

sind drei Moläquiv. *Wasserstoff* aufgenommen und die Reduktion kommt zum Stillstand. Nach einer weiteren Stde. versetzt man die Suspension mit 15 ccm *n* NaOH, erwärmt leicht und filtriert vom Raney-Nickel ab. Bei Neutralisation des Filtrats mit Essigsäure bis pH 7 scheidet sich ein farbloser, kristalliner Niederschlag ab. Man läßt über Nacht stehen, saugt ab und trocknet über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. (0.84 g). Zur Reinigung löst man 0.65 g in 50 ccm kalter 0.2*n* NaOH und versetzt die Lösung mit 2.5 ccm 5*n* Essigsäure. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines kristallinen Niederschlags. Man läßt mehrere Stdn. stehen, saugt ab und trocknet nach Waschen mit Methanol bei 100°. Ausb. 0.51 g farblose Kristalle vom Schmp. > 350°.

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O (207.2) Ber. C 52.16 H 6.32 N 33.80 Gef. C 52.47 H 6.08 N 33.50

*Hydrochlorid*: 0.45 g **38**, in 10 ccm heißem Wasser suspendiert, werden durch Zugabe von 3 ccm konz. *Salzsäure* gelöst. Man engt zur Trockne ein, löst den Rückstand in 5 ccm Wasser und versetzt mit 15 ccm Äthanol. Nach 4 Tagen wird der Niederschlag abgesaugt und 6 Stdn. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. bei 100° getrocknet. Ausb. 0.22 g farblose Kristalle vom Schmp. 313–315° (Zers.).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O·HCl (243.7) Ber. C 44.36 H 5.80 N 28.74 Gef. C 44.29 H 5.90 N 28.22

3.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-pterin (**39**): 3.86 g **36** werden in 30 ccm Äthanol und 30 ccm Wasser mit Raney-Nickel/H<sub>2</sub> in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert, bis 3 Moläquiv. *Wasserstoff* aufgenommen sind. Man erhitzt, filtriert vom Katalysator ab und behandelt mit Aktivkohle. Das rotgelbe Filtrat engt man dreimal auf jeweils die Hälfte i. Vak. ein und trennt die sich hierbei abscheidenden Niederschläge ab. Nach Trocknen im Vak.-Exsikkator (1.82 g), Umkristallisieren aus 20 ccm Wasser und Trocknen bei 100° 1.12 g farblose Kristalle vom Schmp. > 270° (Zers.).

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O (221.3) Ber. C 54.28 H 6.83 N 31.66 Gef. C 53.98 H 6.79 N 31.50

7.7-Dimethyl-6-phenyl-7.8-dihydro-pterin (**40**): 1.9 g rohes **37** werden in 50 ccm Äthanol mit Raney-Nickel/H<sub>2</sub> in der Schüttelente bei Raumtemp. hydriert, wobei sehr rasch 3 Moläquiv. *Wasserstoff* aufgenommen werden. Danach löst man die Suspension durch Zugabe von 20 ccm *n* NaOH, erhitzt und filtriert vom Katalysator ab. Nach Zugabe von 5 ccm 5*n* Essigsäure scheiden sich im Filtrat geringe Mengen von Verunreinigungen ab, die nach dem Erkalten abfiltriert werden. Beim Einengen des Filtrats erhält man eine kristalline Substanz, die bei 100° getrocknet wird (0.71 g). Man löst in 50 ccm NaOH, filtriert mit Aktivkohle und tropft das Filtrat in 30 ccm kochende 2.5*n* Essigsäure ein, wobei sich die Substanz gegen Ende kristallin abscheidet. Man läßt abkühlen, saugt nach mehreren Stdn. ab und trocknet bei 100°. Ausb. 0.5 g hellbraune Kristalle vom Schmp. > 320° (Zers.). (Setzt man eine Probe bei 310° in den Schmelzblock ein, so schmilzt sie bei 336–338° unter Zers.)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O (269.3) Ber. C 62.44 H 5.61 N 26.01 Gef. C 62.63 H 5.63 N 25.95

6-Methyl-7.8-dihydro-pterin-hydrochlorid (entspr. **45**)<sup>24, 25)</sup>

a) Man löst 3.5 g 6-Methyl-pterin (**41**) in 200 ccm 0.5*n* NaOH, setzt 18 g *Zinkstaub* zu und rührt 3 Stdn. bei Raumtemp. Nach Abfiltrieren des Zinks versetzt man das Filtrat mit 30 ccm konz. *Salzsäure*, wobei sich ein kristalliner Niederschlag abscheidet. Am andern Morgen wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (4.14 g). Umkristallisieren aus 850 ccm Wasser/20 ccm konz. *Salzsäure* (mit Aktivkohle) und mehrstdg. Trocknen bei 100° ergibt 3.5 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O·H<sub>2</sub>O·HCl (233.7) Ber. C 35.98 H 5.18 N 29.97 Cl 15.18

Gef. C 36.17 H 4.99 N 29.79 Cl 15.49

b) Man löst 0.44 g **41** in 25 ccm 0.5*n* NaOH und erhitzt nach Zugabe von 1 g *Natrium-dithionit* 15 Min. unter Rückfluß. Man säuert mit 4 ccm konz. *Salzsäure* an, wodurch zunächst

kolloidalen Schwefel ausfällt. Beim Erkalten scheiden sich Kristalle ab, die nach mehreren Stdn. abgesaugt und aus 80 ccm Wasser/4 ccm konz. Salzsäure (mit Aktivkohle) umkristallisiert werden. Nach Trocknen bei 100° 0.36 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°.

c) Man hydriert 0.89 g **41** in 50 ccm 0.5 *n* NaOH mit Raney-Nickel in der Schüttelente bei Raumtemp. Nach 15 Stdn. hat die Substanz 110 ccm *Wasserstoff* aufgenommen, man filtriert vom Katalysator ab. Das Filtrat wird mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt, der kristalline Niederschlag nach einiger Zeit abgesaugt, gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.75 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°.

*6.7-Dimethyl-7.8-dihydro-pterin-hydrochlorid* (entspr. **46**): Man kocht 2.77 g *6.7-Dimethylpterin* (**42**)<sup>37)</sup> in 60 ccm *n* NaOH mit 4 g *Natriumdithionit* 3 Stdn. unter Rückfluß, gibt dann Aktivkohle zu, filtriert und versetzt das Filtrat mit 15 ccm konz. Salzsäure. Nach einigen Stdn. wird der Niederschlag abgesaugt, zur Entfernung des Schwefels mit Schwefelkohlenstoff digeriert und dann erneut in *n* NaOH gelöst. Man behandelt in der Hitze mit Aktivkohle, filtriert und säuert mit konz. Salzsäure an. Tags darauf wird abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und bei 100° getrocknet (1.12 g). Zur weiteren Reinigung wird in 15 ccm 0.5 *n* NaOH gelöst und mit 5 ccm konz. Salzsäure angesäuert. Trocknen bei 100° ergibt 0.35 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 360°.

$C_8H_{11}N_5O \cdot H_2O \cdot HCl$  (247.7) Ber. C 38.79 H 5.70 N 28.28  
Gef. C 38.46 H 5.87 N 28.75

*6.7-Diphenyl-7.8-dihydro-pterin-hydrochlorid* (entspr. **47**)<sup>26)</sup>: 3.15 g *6.7-Diphenylpterin* (**43**)<sup>37)</sup> in 200 ccm 0.5 *n* NaOH werden unter Rühren mit 10 g *Zinkstaub* versetzt. Nach 10 Min. setzt man weitere 5 g *Zinkstaub* zu und rührt anschließend 2 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Während der Reduktion beobachtet man eine Farbänderung von Gelb über Rotbraun nach Gelbgrün. Man filtriert die heiße Lösung vom Zink ab, versetzt mit 25 ccm konz. Salzsäure und sammelt nach Erkalten den abgeschiedenen Niederschlag. Er wird durch Lösen in 200 ccm heißer verd. Natronlauge und anschließender Zugabe von 50 ccm konz. Salzsäure umgefällt. Das hierbei zunächst anfallende Produkt geht langsam wieder in Lösung und nach einiger Zeit scheiden sich Kristalle ab, die scharf abgesaugt, gewaschen und bei 100° getrocknet werden (2.5 g). Der Reinigungsprozeß wird mit 200 ccm 0.5 *n* NaOH und 50 ccm konz. Salzsäure bei 100° wiederholt. Ausb. 2.4 g blaßgelbe Kristalle vom Schmp. > 300°.

$C_{18}H_{15}N_5O \cdot HCl$  (353.8) Ber. C 61.11 H 4.56 N 19.80 Cl 10.02  
Gef. C 60.77 H 5.08 N 20.12 Cl 10.24

<sup>37)</sup> C. K. Cain, M. F. Mallette und E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 68, 1996 (1946).