

Gordon B. Barlin*) und Wolfgang Pfeleiderer**)

Purine, VIII¹⁾

Über die Umsetzungen heterocyclischer *o*-Diamino-Verbindungen mit Acetylbrenztraubensäureester

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 3. Juli 1969)

Die Kondensation von 2,5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**4**) mit Acetylbrenztraubensäureester liefert bei pH 1 überraschenderweise 82% 8,9-Dimethylguanin (**16**) und 15% 6,8-Dimethyl-isoxanthopterin (**11**), während bei pH 5 erwartungsgemäß 8-Methyl-6-acetonil-isoxanthopterin (**10**) resultiert. Nach Isotopenversuchen mit 4-¹⁴C-markiertem Acetylbrenztraubensäureester findet sich dieses Atom in der 8-Position des Purinderivates wieder. Analoge Umsetzungen mit einer Reihe von 4(5)-Amino-5(4)-alkyl(aryl)-amino-pyrimidinen (**5–9**) bzw. entsprechend substituierten *o*-Diamino-pyridinen (**25, 26**) und mit *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin werden beschrieben. pK_a-Werte und UV-Spektren der synthetisierten Produkte wurden bestimmt.

4,5-Diamino-pyrimidine finden als Ausgangskomponenten im Rahmen der Isay-Reaktion²⁾ zur Synthese von Pteridinen auf breiter Basis Verwendung. Ihr unsymmetrischer Molekülbau zeichnet dafür verantwortlich, daß bei Kondensationen mit ebenfalls unsymmetrischen 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen normalerweise Isomeren-gemische gebildet werden³⁾. Durch pH-Variation kann dabei eine dirigierende Wirkung in Richtung auf die bevorzugte Bildung des einen oder anderen Isomeren erzielt werden⁴⁾, wie dies u. a. auch an der Umsetzung des 2,4,5-Triamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidins (**1**) mit Acetylbrenztraubensäureester⁵⁾ gezeigt wurde. Während im neutralen pH-Bereich (6–7,5) bevorzugt das 6-Acetonil-isoxanthopterin (**2**) gebildet wird, führt dieselbe Reaktion im sauren Medium vorwiegend zum 7-Acetonil-xanthopterin (**3**), das seinerseits in der tautomeren Form **3a** existiert⁶⁾.

*) Alexander von Humboldt-Stipendiat 1967/68. Department of Medical Chemistry, Australian National University, Canberra, Australien.

**) Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Universität Konstanz.

1) VII. Mittel.: W. Pfeleiderer und M. Shanshal, Liebigs Ann. Chem. **726**, 201 (1969).

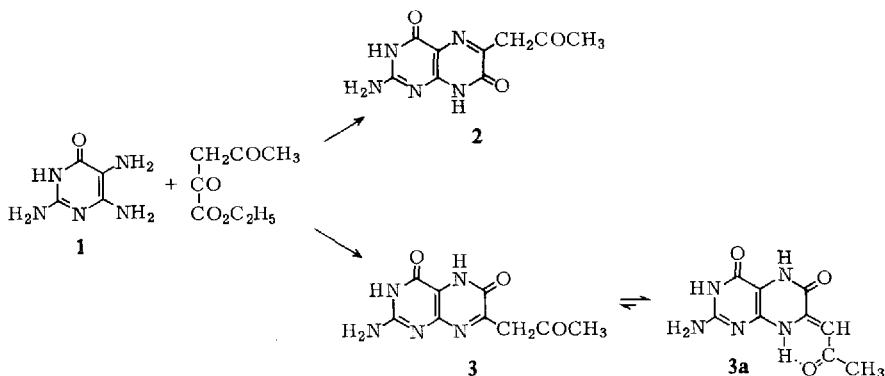
2) A. Albert, Quart. Rev. (chem. Soc. London) **6**, Nr. 3, 225 (1952).

3) Zusammenf.: W. Pfeleiderer, Angew. Chem. **75**, 993 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 114 (1964).

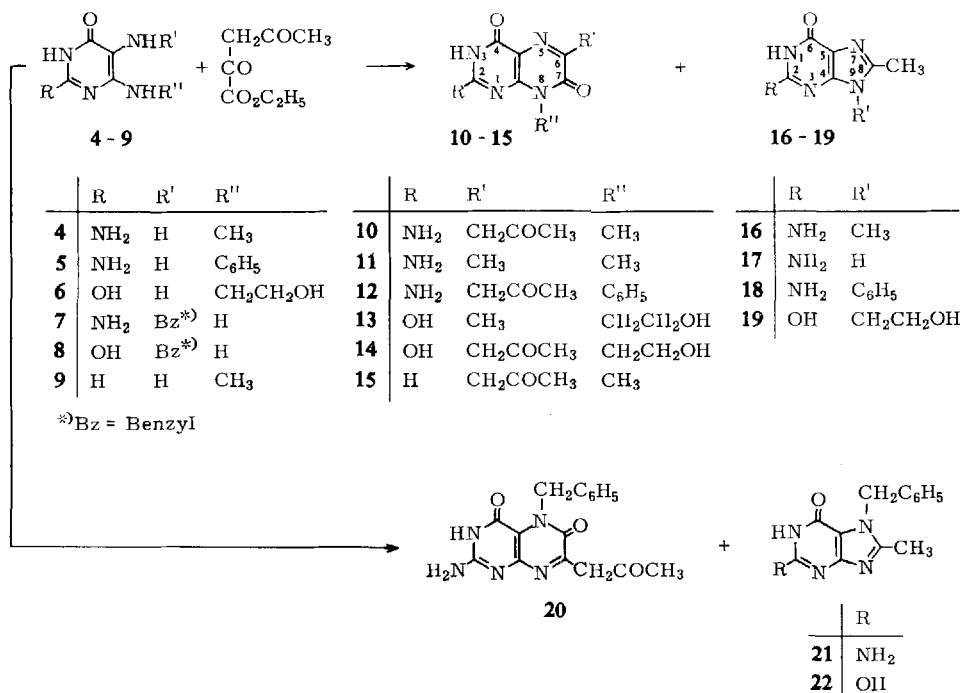
4) G. B. Elion, G. H. Hitchings und P. B. Russell, J. Amer. chem. Soc. **72**, 78 (1950).

5) F. Korte und R. Wallace in „Pteridine Chemistry“ (Herausgeber W. Pfeleiderer und E. C. Taylor), S. 75, Pergamon Press, Oxford 1964.

6) L. Merlini, W. von Philipsborn und M. Viscontini, Helv. chim. Acta **46**, 2597 (1963).



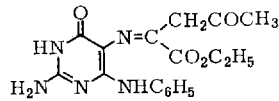
Der klare Verlauf dieser Reaktion veranlaßte uns, die analogen Umsetzungen mit 5(4)-Amino-4(5)-alkyl(aryl)amino-pyrimidinen zu untersuchen, da hierbei, selbst bei Variation des pH, formal jeweils nur ein Isomeres entstehen kann. Das 2.5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**4**) lieferte bei pH 5 mit Acetylbrenztraubensäureester erwartungsgemäß das 2-Amino-4.7-dioxo-8-methyl-6-acetyl-3.4.7.8-tetrahydro-pteridin (**10**).



Führt man dieselbe Kondensation jedoch bei pH 1 aus, so wird neben 15% 6.8-Dimethyl-isoxanthopterin (**11**), welches sehr wahrscheinlich aus der Verseifung von **10** resultiert, als Hauptprodukt in 82proz. Ausbeute ein Purin-Derivat gebildet, das

aufgrund UV-spektroskopischer und chromatographischer Vergleiche als 8.9-Dimethyl-guanin (16)¹¹ identifiziert werden konnte. Eine weitere Erhöhung der Säurekonzentration blieb ohne Einfluß auf den Kondensationsverlauf.

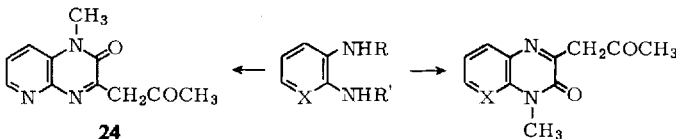
Die Überprüfung des Kondensationsversuches zwischen **1** und Acetylbrenztraubensäureester⁵⁾ bei pH 1 lehrte, daß neben **3** in untergeordnetem Maße auch eine kleine Menge 8-Methyl-guanin (**17**) gebildet wird. Die analoge Reaktion mit 2.5-Diamino-4-anilino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**5**) ergab 61% Pteridin **12** und 17% Guanin **18**. Es gelang in diesem Falle auch ein Zwischenprodukt bei Raumtemp. zu isolieren, das aufgrund der Elementaranalyse als Schiffsche Base **23** zu formulieren ist, zumal es beim Erhitzen mit verd. Säure wieder **12** und **18** lieferte.

**23**

Mit 5-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-uracil (**6**) wurde ein entsprechendes Reaktionsverhalten beobachtet und neben 4% Pteridin **13** 59% Xanthin **19** isoliert. Im schwach sauren pH-Bereich verläuft die Kondensation erwartungsgemäß einheitlich zum Acetylpteridin **14**.

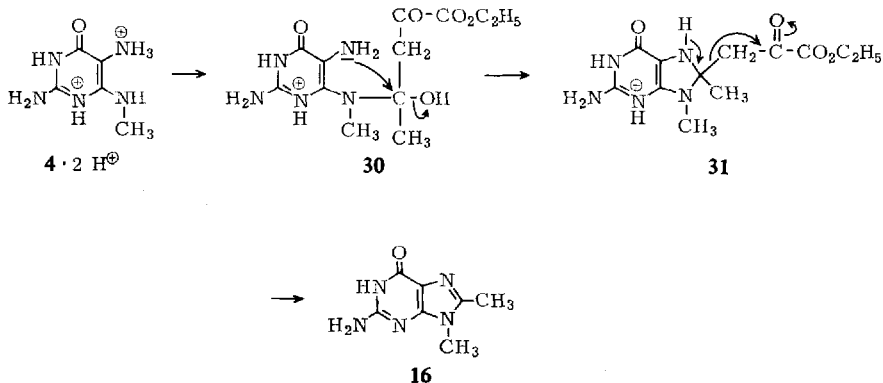
Auch beim Vertauschen der primären und sekundären Aminfunktionen des Pyrimidinderivates blieb der Reaktionstyp erhalten, und es bildete sich bei pH 1 bevorzugt wieder das Purin-Derivat. 2,4-Diamino-5-benzylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**7**) führte zu 65% Guanin **21** und 2% Xanthopterin **20**, während mit 4-Amino-5-benzylamino-uracil (**8**) das Xanthin **22** in 64proz. Ausbeute als einziges isolierbares Produkt erhalten wurde. Kondensationsversuche mit **7** und **8** bei pH 5 verliefen wenig übersichtlich und ließen chromatographisch neben Ausgangsmaterial komplexe Substanzgemische, welche nicht aufgetrennt wurden, erkennen.

Eine Verallgemeinerung der Imidazolringschlußreaktion mittels Acetylbrenztraubensäureester konnte ebenfalls nicht festgestellt werden, denn schon das 5-Amino-4-methylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**9**) ergab nur Pteridin **15**, und auch die beiden isomeren 3-Amino-2-methylamino- (**25**) bzw. 2-Amino-3-methylamino-pyridine (**26**) reagierten lediglich zu den isomeren 2- bzw. 3-Acetylpyrido[2.3-*b*]-pyrazinen **28** und **24**, genauso wie mit *N*-Methyl-*o*-phenylendiamin (**27**) nur das Chinoxalin **29** resultierte.



	X	R	R'		X
25	N	H	CH ₃	28	N
26	N	CH ₃	H	29	CH
27	CH	H	CH ₃		

Diese Befunde lassen erkennen, daß allem Anschein nach zwei Elektronendonator-substituenten in Stellung 2 und 6 des Pyrimidinsystems Voraussetzung für die 5-Ringbildung ist. Etwas Licht in den Mechanismus der Purinbildung brachte die Umsetzung von **4** mit 4-¹⁴C-markiertem Acetylbrenztraubensäureester, die aktives 8.9-Dimethyl-guanin (**16**) sowie inaktives **11** lieferte. Dadurch ist eindeutig nachgewiesen, daß das C-8-Atom des Purin-Derivates aus der C-4-Position des Diketosaureesters stammt. Da bei den Kondensationen im sauren Medium die basische 5-Aminogruppe der 4,5-Diamino-pyrimidin-Derivate vollständig protoniert ist, darf man annehmen, daß die 4-Aminofunktion im ersten Schritt in einer Konkurrenzreaktion sowohl die α - als auch die γ -Carbonylgruppe nucleophil angreift, wobei letzteres Zwischenprodukt **30** infolge des in **31** begünstigten Austritts des Brenztraubensäurerestes die größere Stabilisierungstendenz aufweist.



Herrscht jedoch der nucleophile Angriff der 5-Aminogruppe vor, so ist die α -Carbonylfunktion mit der vorgezeichneten Möglichkeit zur Pyrazinringbildung der bevorzugte Reaktionsort.

Die Kenntnis des Reaktionsverlaufes regte schließlich dazu an, **4** auch mit Acetylaceton bzw. Acetessigester bei pH 1 umzusetzen. Während Acetylaceton wiederum **16** in 82proz. Ausbeute lieferte, konnte mit Acetessigester keine Purinbildung festgestellt werden.

Eine genaue Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurde durch die Bestimmung verschiedener physikalischer Konstanten, von denen die auf spektrophotometrischem Wege⁷⁾ ermittelten pK-Werte sowie die UV-Absorptionsmaxima und Extinktionswerte in Tab. 1 zusammengefaßt sind, vorgenommen.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Bredereck für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und Herrn Doz. Dr. O. Müller und Mitarbb. vom Isotopenlaboratorium der Chemischen Institute der Universität Stuttgart für ihre wertvolle Unterstützung bei den Isotopenexperimenten recht herzlich.

Ferner gilt unser Dank Mr. D. Light und Miss M. Basell, Australian National University, Canberra, und Fräulein C. Herrmann, Universität Stuttgart, für die Bestimmung der pK-Werte sowie Mr. I. Pavelic und Mr. J. Lazdovskis, A. N. U., Canberra, für die Aufnahme der UV-Spektren.

⁷⁾ A. Albert und E. P. Serjeant, Ionization Constants, Methuen, London 1962.

Tab. 1. Physikalische Daten

Substanz	pK _a (in Wasser, 20°)	Analyt. Wellen- länge *) (m μ)	λ_{max} (m μ)	UV-Absorptionsspektren log ϵ	pH**)	Mole- kül- art***)
2,5-Diamino-4-methyl- amino-6-oxo-1,6-dihydro- pyrimidin (4)	1.15 \pm 0.05	263	267	4.22	-0.9	+ -
	5.28 \pm 0.05	300	217	4.42	3.22	+
	10.89b) \pm 0.05	300	216	4.23a)	7.5	0
2,4-Diamino-5-benzyl- amino-6-oxo-1,6-dihydro- pyrimidin (7)	1.21 \pm 0.04	250	262	4.19	-1.0	+ +
	5.14 \pm 0.04	290	267	4.11	3.2	+
	10.89 \pm 0.04	300	246 280	3.83 4.05	8.0	0
5-Amino-4-[2-hydroxy- äthylamino]-uracil (6)	ca. -1 c)		216 [250] 253 273	4.14 [3.83] 3.84 3.97	13.0	-
	4.13 \pm 0.04	285	269	4.30	-3.6	+ +
			267 285	4.35 4.20a)	2.0 7.0	+ + 0
4-Amino-5-benzyl- amino-uracil (8)	-4.10 d)	241	267	4.16	-7.0	+ +
	4.26 \pm 0.00	278	260	4.23	2.0	+
	8.45 e)	270	276	3.82]	6.4	0
8-Methyl-guanin (17)	-1.12 \pm 0.03	285	240 [254]	4.09 [4.05]	-3.5	+ +
	4.10 \pm 0.05	248	248 275	4.11 3.92	1.6	+
	9.70 \pm 0.04	248	248 278	4.01 3.93	7.0	0
8,9-Dimethyl-guanin (16)	13.18 \pm 0.06	275	247 275	3.80 3.94	11.4	-
			[255] 276	[3.84] 4.02	15.0	- -
	-1.82 \pm 0.06	280	243 [257] [266]	4.10 [4.06] [3.94]	-4.0	+ +
	4.11 \pm 0.05	295	252 277 [287]	4.11 3.93 [3.85]	1.0	+
	9.95 \pm 0.05	290	251 [278]	4.12 [3.95]	6.97	0
			[252] 268	[4.03] 4.06	12.09	-

8-Methyl-7-benzyl-guanin (21)	-1.41 ± 0.06	280	239 [257]	4.09 [4.01]	-3.6	+
	3.82 ± 0.05	260	250 278	4.09 3.91	1.0	+
	9.73 ± 0.02	295	217 247 284	4.37 3.84 3.93	7.0	0
8-Methyl-9-[2-hydroxy-äthyl]-xanthin (19)	2.36 ± 0.05	280	236 262 [270]	3.90 4.04 [3.94]	0.0	+
	6.10 ± 0.05	284	236 [243] 267	3.97 [3.93] 4.01	4.2	0
	>13		246 280	4.05 4.00	9.0	-
8-Methyl-7-benzyl-xanthin (22)	0.91 ± 0.03	285	231 263 [274]	3.86 3.98 [3.82]	-1.2	-
	8.49 ± 0.05	300	271	4.04	5.0	0
6,8-Dimethyl-iso-xanthopterin (11)	-0.20 ± 0.04	380	222 279 [292] 369 [384]	4.45a) 3.91 [3.81] 4.04 [3.89]	-3.3	-
	8.54f) ± 0.05	295	216 [286] 293 338	4.53 [4.01] 4.05 4.15	5.0	0
			211 [255] 283 289 350	4.33 4.05 3.64 [3.61] 4.17	11.0	-
			256 273 354 [363]	3.78 3.83 4.00 [3.99]	-4.14	+
6-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-pteridin (13)	-1.94 ± 0.05	320	282 327 [345]	4.08 4.09 [3.87]	1.0	0
	4.02g) ± 0.03	350	212 [256] 289 346	4.48 [3.67] 4.04 4.13	7.0	-
	1.3,75g) ± 0.03	295	261 [280]	4.08 [3.70]	4.16	-
			222] 287 320 398 419	[4.24] 3.96 3.87 4.01 4.12		
8-Methyl-6-acetyl-iso-xanthopterin (10)	-1.35 ± 0.04	390	446	4.10	-3.32	+
	8.36		218 [287] 292 345 [358]	4.52 [3.94] 3.97 4.14 [4.09]	5.0	0
8-Phenyl-6-acetyl-iso-xanthopterin (12)	-0.97 ± 0.05	350	276] 283 326 [376] 398	[4.01] 4.03 3.95 [3.64] 3.75	12.0	-
			423 449	3.83 3.79	-3.3	+
	8.47 ± 0.05	260	[285] 293 345	[3.98] 4.03 4.16	5.0	0
5-Benzyl-7-acetyl-xanthopterin (20)	1.04 ± 0.04	310	235 [243] 264 [313] 324	4.09 [4.05] 3.89 [3.82] 3.83	-1.2	+
			[380] 394 [415] [442]	[4.11] 4.13 [4.01] [3.66]	6.0	0
	8.59 ± 0.03	325	240 312 406	4.25 4.05 4.10	6.0	0
		236 [262] [296] 307 [330]	4.29 [3.86] [3.88] 3.89 [3.79]	12.0	-	
		424 [450]	4.05 [3.97]			

Tab. 1 (Fortsetzung)

Substanz	pK _a (in Wasser, 20°)	Analyt. Wellen- länge *) (m μ)	UV-Absorptionsspektren		pH**)	Mole- kül- art***)
			λ_{\max} (m μ)	log ϵ		
8-[2-Hydroxy-äthyl]-6-acetonyl-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropteridin (14)	3.02 \pm 0.06	370	279 335 260 288 354	4.03 3.73 3.98 4.15	1.0 5.5	0
1-Methyl-3-acetonyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido-[2,3-b]pyrazin (24)	1.58 \pm 0.03	255	211 [230] 334 246 289 [309] 383 [400] [435] 212 [251] 293 [375] 393 413	4.40 [4.00] 4.01 [3.79] 3.84 [3.51] 4.43 [4.34] [3.03] 4.40 [3.77] 3.81 [4.26] 4.38 4.23	-0.6 5.0	+ 0
4-Methyl-2-acetonyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido-[2,3-b]pyrazin (28)	0.67 \pm 0.03	320	212 [238] [246] [269] 277 319 [330] 394 412 217 [224] [250] [270] [300] 311 [339] 357 396 419	4.29 [3.84] [3.78] 3.80 3.94 [3.89] 4.33 4.29 4.29 [4.24] [3.62] [3.51] [3.70] 3.81 [3.81] 3.87 4.12 4.00	-1.4 5.0	+ 0
1-Methyl-3-acetonyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin (29)	-0.88 \pm 0.03	444	216 254 259 [370] 392 412 438 223 [227] 255 272 279 [382] 401 424	4.42 ^{a)} 3.90 3.89 [3.94] 4.19 4.40 4.37 4.45 ^{a)} [4.43] 3.82 3.87 [3.85] [4.21] 4.35 4.25	-3.0 4.43	+ 0

*) Wellenlänge, die zur pK_a-Wert-Bestimmung benutzt wurde.**) pH-Werte < 0 entsprechen der Hammettschen H₀-Aciditätskala (M. A. Paul und F. A. Long, Chem. Rev. 57, 1 (1957)) schwefelsaurer Lösungen.

***) + + = Dikation, + = Monokation, 0 = Neutralmolekül, - = Monoanion und - - = Dianion.

[] = Schütler.

a) Intensität sinkt mit der Zeit ab. Absorption sofort nach Herstellung der Lösung bestimmt.

b) Instabilität der Lösungen bei hohem pH macht die Anwendung einer Schnellbestimmungsmethode (D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] 1962, 645) erforderlich.

c) Keine exakte pK_a-Bestimmung, da spektrale Differenzen minimal.d) Absorption des Dikations für pK_a-Bestimmung durch Extrapolation erhalten.

e) Geringe spektrale Differenzen.

f) W. Pfeleiderer und M. Rukwid, Chem. Ber. 94, 1 (1961), pK = 8.4.

g) W. Pfeleiderer und G. Nibel, Chem. Ber. 93, 1406 (1960), pK = 4.00; 13.15.

Beschreibung der Versuche

Die Prüfung der synthetisierten Substanzen auf Reinheit wurde papierchromatographisch auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Mgl in den Systemen a) 3proz. Ammoniumchlorid-Lösung, b) *n*-Butanol/5 *n* Essigsäure (2 : 1) und c) *n*-Propanol/1proz. Ammoniak (2 : 1) vorgenommen. Die Trocknung für die Elementaranalyse erfolgte bei 100°, sofern nicht anders angegeben. Zur Auswertung der Isotopenversuche wurde der Flüssigkeitszintillationszähler der Firma Packard, Tri-Carb-Modell 3003, verwandt. Die UV-Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden Spektrophotometer Spectracord, Modell 4000, der Firma Perkin-Elmer aufgenommen und die λ_{\max} - und ϵ -Werte mit einem Optica CF 4-Instrument von Hand überprüft.

7-Acetyl-xanthopterin (3) und 8-Methyl-guanin (17): 0.66 g *2.4.5-Triamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin* (1)⁸⁾ in 20 ccm Wasser werden durch tropfenweise Zugabe von 10 *n* HCl auf pH 1 gebracht und mit 1.3 g *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 30 Min. in siedendem Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen und Stehenlassen über Nacht scheidet sich ein gelber Niederschlag ab (0.70 g, 63%). Die Identität mit authent. **3**⁵⁾ wurde chromatographisch gesichert. Das Filtrat wird auf pH 5 abgestumpft, wobei **17** abgeschieden wird (0.137 g, 17%). Es wird mehrfach aus wäbr. Dimethylformamid und Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Trocknen bei 140°. Die Substanz erwies sich auch chromatographisch identisch mit authent. **17**¹⁰⁾.

$C_6H_7N_5O$ (165.2) Ber. C 43.63 H 4.27 Gef. C 43.48 H 4.30

6.8-Dimethyl-isoxanthopterin (11) und 8.9-Dimethyl-guanin (16)

a) Die Lösung von 1.1 g *2.5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid* (**4**·2 HCl)¹¹⁾ in 20 ccm Wasser wird mit 10 *n* HCl auf pH 1 gebracht und nach Zugabe von 0.8 g *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Kühlen wird der abgeschiedene, papierchromatographisch mit authent. **11**¹¹⁾ identische Niederschlag (0.15 g, 15%) aus verd. Natronlauge mit verd. Essigsäure umgefällt sowie anschließend aus viel Wasser umkristallisiert.

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 Gef. C 46.36 H 4.44

Beim Abstumpfen des Reaktionsfiltrates auf pH 5.1 scheidet sich **16** ab (0.71 g, 82%), aus Wasser mit Aktivkohle farblose Kristalle, identisch mit authent. **16**¹¹⁾ nach Chromatographie- und NMR-Vergleich.

$C_7H_9N_5O$ (179.2) Ber. C 46.92 H 5.06 N 39.09 Gef. C 47.10 H 4.96 N 39.15

b) 0.1 g **4** und 0.1 ccm [*4-¹⁴C*] *Acetylbrenztraubensäure-äthylester* (dargestellt aus 1.16 g \approx 100 μ C [*2-¹⁴C*] Aceton) werden wie vorstehend umgesetzt. Die Reaktionsprodukte **11** und **16** wurden durch Papierchromatographie im System b) und Papierelektrophorese bei pH 2.7 und 250 V getrennt. Nach Auswertung der Chromatogramme ist **11** inaktiv und **16** radioaktiv markiert. Umkristallisation des Hauptproduktes liefert *8.9-Dimethyl-[8-¹⁴C]guanin* (**8-¹⁴C-16**).

8.9-Dimethyl-guanin (16): Die Lösung von 0.50 g **4** in 8 ccm Wasser wird mit 10 *n* HCl auf pH 1 eingestellt und nach Zugabe von 0.5 ccm *Acetylaceton* 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, stumpft auf pH 5 ab und kristallisiert den abgeschiedenen Niederschlag aus Wasser mit Aktivkohle um: 0.32 g (82%) farblose Kristalle, chromatographisch in **4** Systemen mit authent. **16**¹¹⁾ identisch.

⁸⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2272 (1957).

⁹⁾ C. S. Marvel und E. E. Dreger, Org. Syntheses, Coll. Vol. **1**, 238 (1948).

¹⁰⁾ H. C. Koppel und R. K. Robins, J. org. Chemistry **23**, 1457 (1958).

¹¹⁾ W. Pfeleiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).

8-Methyl-6-acetyl-iso-xanthopterin (**10**): 1.0 g **4** und 3 g *Natriumacetat* werden in 40 ccm Wasser mit 1 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 2 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend werden erneut 0.4 ccm Ester zugesetzt und 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.79 g (50%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 300°.

$C_{10}H_{11}N_5O_3$ (249.2) Ber. C 48.19 H 4.45 N 28.10 Gef. C 47.99 H 4.39 N 28.30

8-Phenyl-6-acetyl-iso-xanthopterin (**12**) und *8-Methyl-9-phenyl-guanin* (**18**)

a) 0.3 g *2.5-Diamino-4-anilino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin-hydrochlorid* (**5**·HCl)¹²⁾ und 0.25 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 10 ccm Wasser 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der gelbe Niederschlag wird aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.223 g (61%) gelbe Kristalle von **12**, Schmp. > 330°.

$C_{15}H_{13}N_5O_3$ (311.3) Ber. C 57.87 H 4.21 N 22.50 Gef. C 57.67 H 4.18 N 22.25

Nach Abstumpfen des Reaktionsfiltrates (pH 1–1.5) auf pH 4.8 scheidet sich **18** ab, aus Dimethylformamid/Wasser 0.048 g (17%) farblose Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_{12}H_{11}N_5O$ (241.3) Ber. C 59.74 H 4.60 N 29.03 Gef. C 59.39 H 4.49 N 28.78

b) 0.1 g *Schiffsche Base* **23** werden in 5 ccm Wasser nach Zugabe von 3 Tropfen 10 *n* HCl 40 Min. auf 100° erhitzt. Die Isolierung wie vorstehend ergab 0.067 g (77%) **12** und 0.009 g (13%) **18**.

6-Methyl-8-[2-hydroxy-äthyl]-2.4.7-trioxo-1.2.3.4.7.8-hexahydro-pteridin (**13**) und *8-Methyl-9-[2-hydroxy-äthyl]-xanthin* (**19**): 0.60 g *5-Amino-4-[2-hydroxy-äthylamino]-uracil-hydrochlorid* (**6**·HCl)¹³⁾ und 0.6 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 6 ccm Wasser 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Man kühlt über Nacht und kristallisiert den Niederschlag aus Wasser um. Ausb. 0.026 g (4%) farblose Kristalle vom Schmp. > 350° (Lit.¹⁴⁾: > 350°), chromatographisch identisch mit authent. **13**.

Das Reaktionsfiltrat wird auf pH 5 eingestellt, wobei sich **19** abscheidet. Aus 45 ccm Wasser 0.336 g (59%) farblose Kristalle vom Schmp. 333–336° (Zers.).

$C_8H_{10}N_4O_3$ (210.2) Ber. C 45.71 H 4.80 N 26.66 Gef. C 45.56 H 4.87 N 26.87

8-[2-Hydroxy-äthyl]-6-acetyl-2.4.7-trioxo-1.2.3.4.7.8-hexahydro-pteridin (**14**): 0.20 g **6** und 0.3 g *Natriumacetat* werden in 3 ccm Wasser mit 0.3 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag aus 3 ccm Wasser, welches wenige Tropfen 2 *n* HCl enthält, umkristallisiert und 5 Stdn. bei 110° getrocknet. Ausb. 0.168 g (56%) gelbe Kristalle vom Schmp. 231–235°.

$C_{11}H_{12}N_4O_5$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 Gef. C 46.69 H 4.18 N 19.73

8-Methyl-6-acetyl-4.7-dioxo-3.4.7.8-tetrahydro-pteridin (**15**): Die Lösung von 0.10 g *5-Amino-4-methylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin* (**9**)¹⁵⁾ in 3 ccm Wasser wird mit HCl auf pH 1 eingestellt, mit 0.2 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ versetzt und nach 10 Min. Stehenlassen bei Raumtemp. noch 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen und saugt ab (0.0866 g). Aus wäbr. Dimethylformamid nach 6 Stdn. Trocknen bei 110° Ausb. 0.0714 g (42%) gelbe Kristalle vom Schmp. 304–306°.

$C_{10}H_{10}N_4O_3$ (234.2) Ber. C 51.28 H 4.30 N 23.92 Gef. C 51.50 H 4.53 N 23.94

¹²⁾ H. C. Koppel, D. E. O'Brien und R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3046 (1959).

¹³⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Liebigs Ann. Chem. **631**, 168 (1960).

¹⁴⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Chem. Ber. **93**, 1406 (1960).

¹⁵⁾ D. J. Brown, J. appl. Chem. **5**, 358 (1955).

2,4-Diamino-5-benzylidenamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin: 30 g **1**-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch von 500 ccm Wasser und 250 ccm Methanol gelöst. Man setzt 18 ccm frisch dest. *Benzaldehyd* zu und erwärmt 30 Min. auf 60°. Dann wird mit konz. *Ammoniak* pH 4—5 eingestellt, der Niederschlag warm abgeseigt und mit Wasser sowie Methanol gewaschen. Ausb. 26.5 g (86%) gelbliche Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_{11}H_{11}N_5O$ (229.2) Ber. C 57.63 H 4.84 N 30.56 Gef. C 57.75 H 4.76 N 30.02

2,4-Diamino-5-benzylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**7**)¹⁶⁾: 55 g *2,4-Diamino-5-benzylidenamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin* werden in einem Gemisch von 600 ccm Wasser und 300 ccm *Methanol* portionsweise unter starkem Rühren mit 900 g 2proz. *Natriumamalgam* versetzt. Nach 4 Stdn. wird vom Quecksilber dekantiert, filtriert, auf 50° erwärmt und mit Eisessig neutralisiert. Der Niederschlag wird noch warm abgeseigt und mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen. Ausb. 46 g (83%) nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 245—248° (Zers.). Wird der angegebene Schmp. nicht sofort erreicht, so wird aus verd. Natronlauge/Essigsäure in der Wärme umgefällt.

$C_{11}H_{13}N_5O$ (231.2) Ber. C 57.14 H 5.67 N 30.29 Gef. C 57.35 H 5.66 N 30.35

5-Benzyl-7-acetyl-xanthopterin (**20**) und *8-Methyl-7-benzyl-guanin* (**21**): Die Suspension von 0.50 g **7** in 10 ccm Wasser wird mit 10 n *HCl* auf pH 1 eingestellt und nach Zugabe von 1 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird auf pH 5 abgestumpft und der Niederschlag (0.49 g) aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 0.36 g (65%) farblose Kristalle (**21**) vom Schmp. > 300°.

$C_{13}H_{13}N_5O$ (255.3) Ber. C 61.16 H 5.13 N 27.44 Gef. C 61.05 H 5.23 N 27.30

Die Mutterlauge der DMF-Umkristallisation wird mit viel Wasser verdünnt, wobei sich etwas **20** abscheidet. Man kristallisiert erneut aus Dimethylformamid/Wasser um. Ausb. 0.016 g (2%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 300°.

$C_{16}H_{15}N_5O_3$ (325.3) Ber. C 59.07 H 4.65 N 21.53 Gef. C 59.48 H 4.67 N 21.24

8-Methyl-7-benzyl-xanthin (**22**): 0.050 g *4-Amino-5-benzylamino-uracil* (**8**)¹⁷⁾ werden in 4 ccm 0.1 n *HCl* mit 0.1 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen, stumpft auf pH 5 ab und kristallisiert den Niederschlag aus Dimethylformamid/Wasser um. Ausb. 0.035 g (64%) farblose Kristalle vom Schmp. 325—327°.

$C_{13}H_{12}N_4O_2$ (256.3) Ber. C 60.93 H 4.72 N 21.87 Gef. C 60.66 H 4.66 N 21.92

α -[*2-Amino-4-anilin-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidinyl-(5)-imino*]-*acetylbrenztraubensäure-äthylester* (**23**): 0.30 g **5**-Hydrochlorid¹²⁾ und 0.35 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 15 ccm Wasser 1 Stde. bei 20° geschüttelt. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, der nach Waschen mit Wasser im Vakuumexsiccator getrocknet wird. Ausb. 0.303 g (72%) gelbe Kristalle vom Schmp. > 300°.

$C_{17}H_{19}N_5O_4$ (357.4) Ber. C 57.13 H 5.36 N 19.60 Gef. C 57.04 H 4.93 N 19.91

1-Methyl-3-acetyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin (**24**): 0.10 g *2-Amino-3-methyl-amino-pyridin* (**26**)¹⁸⁾ und 0.2 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 2 ccm 0.1 n *HCl* insgesamt 90 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach 30 und 60 Min. setzt

¹⁶⁾ T. Sugimoto und S. Matsuura, Res. Bull. (Japan) **12**, 24 (1968).

¹⁷⁾ W. Traube, Liebigs Ann. Chem. **432**, 292 (1923).

¹⁸⁾ E. Plazek, A. Marcinikow und Ch. Strammer, Roczniki Chem. **15**, 365 (1935), C. A. **30**, 1377 (1936).

man jeweils nochmals 0.2 ccm Ester zu. Nach Abkühlen wird bis pH 7 neutralisiert, das Produkt gesammelt und aus 30ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.063 g (35%) gelbe Kristalle vom Schmp. 226--227°.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.2) Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35 Gef. C 60.71 H 5.02 N 19.49

4-Methyl-2-acetyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrido[2,3-b]pyrazin (28): 0.50 g *3-Amino-2-methyl-amino-pyridin (25)*¹⁹⁾ und 0.5 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 10 ccm 0.1 *n HCl* 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt abkühlen und kristallisiert den Niederschlag aus 200 ccm Wasser um. Ausb. 0.48 g (56%) gelbe Kristalle vom Schmp. 185--186°.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$ (217.2) Ber. C 60.82 H 5.10 N 19.35 Gef. C 60.59 H 5.08 N 19.32

1-Methyl-3-acetyl-2-oxo-1,2-dihydro-chinoxalin (29)^{20, 21)}: 0.10 g *N-Methyl-o-phenylen-diamin (27)*²²⁾ und 0.1 ccm *Acetylbrenztraubensäure-äthylester*⁹⁾ werden in 5 ccm Wasser nach Zugabe von 10 *n HCl* bis pH 1.5 30 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird der gelbe Niederschlag aus 200 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.055 g (31%) vom Schmp. 194.5--196° (Lit.: 186.7°²⁰⁾ bzw. 200°²¹⁾).

$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.2) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96 Gef. C 66.37 H 5.61 N 12.74

¹⁹⁾ O. v. Schickh, A. Binz und A. Schulz, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2593 (1936).

²⁰⁾ S. Fatutta und A. Stener, Gazz. chim. ital. **88**, 89 (1958).

²¹⁾ G. Tennant, J. chem. Soc. [London] **1964**, 1986.

²²⁾ M. A. Phillips, J. chem. Soc. [London] **1929**, 2820.