

Günther Konrad\*) und Wolfgang Pfeleiderer\*\*)

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

## Synthese und Eigenschaften von 2.4-Diamino-6- und -7-oxo-dihydropteridinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 9. Oktober 1969)



Verschieden substituierte 2.4-Diamino-7- und -6-oxo-dihydropteridine (7–10 bzw. 12–14) werden aus Tetraaminopyrimidinen (1–4) dargestellt und die Strukturen anhand von  $pK$ -Werten und UV-Spektren diskutiert.

Pteridines, XXXVIII<sup>1)</sup>

### Synthesis and Properties of 2,4-Diamino-6- and -7-oxodihydropteridines

Various substituted 2,4-diamino-7- and -6-oxodihydropteridines (7–10 and 12–14, respectively) have been prepared from tetraaminopyrimidines (1–4). Their structures are discussed on the basis of  $pK$ -values and u.v. spectra.



In Fortführung unserer Untersuchungen an mehrfach substituierten Pteridinen galt unser Interesse nach den 2.4-Diamino-pteridinen<sup>1)</sup> deren 6- und 7-Hydroxy-Derivaten. Bei der Synthese aus entsprechend substituierten 4.5-Diamino-pyrimidinen und  $\alpha$ -Ketosäuren bzw. deren Estern besteht infolge der unsymmetrischen Struktur der Komponenten die Möglichkeit zur Bildung von Isomerengemischen<sup>2–5)</sup>.

Aufgrund der Gleichartigkeit der Substituenten im 2.4.5.6-Tetraamino-pyrimidin (1) durfte erwartet werden, daß bei den Kondensationen gerade dieser Reihe ein starker dirigierender Einfluß in Richtung auf das 6- bzw. 7-Hydroxy-Isomere in Abhängigkeit vom pH-Wert vorherrscht. In 1 kann man zwei Arten von Aminogruppen unterscheiden, von denen die 5-Aminogruppe das höchste nucleophile Potential besitzt, da sich bei den übrigen 3 Aminogruppen auf Grund ihrer *ortho*-Stellung zu den Ring-N-Atomen und die dadurch bedingte Beteiligung an einer Amidin- bzw. Guanidin-Mesomerie das nucleophile Zentrum von der exocyclischen Aminfunktion an die Ringheteroatome verlagert hat. Aus den basischen Eigenschaften von 1, dessen erster basischer  $pK_a$ -Wert bei 6.8<sup>1)</sup> liegt, läßt sich ferner ablesen, daß die bevorzugte Reakti-

\*) Teil der Dissertat. G. Konrad, Univ. Stuttgart 1965.

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

1) XXXVII. Mitteil.: G. Konrad und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 103, 722 (1970), vorstehend.

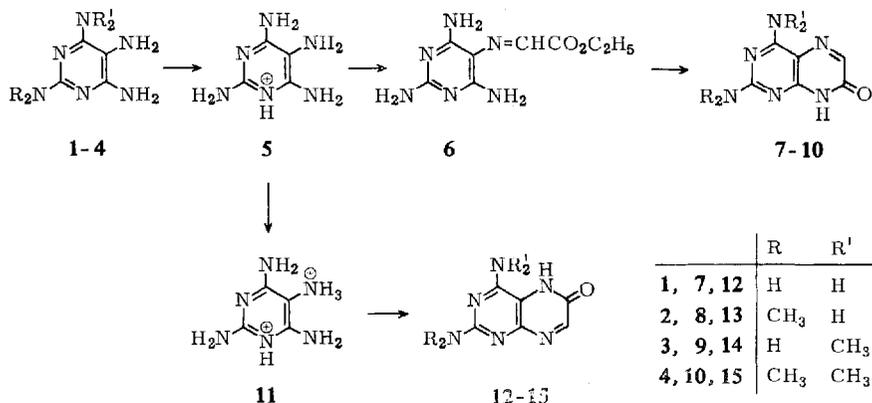
2) R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 548, 284 (1941).

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

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

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

vität der 5-Aminogruppe im Monokation (5), das in schwach saurem Medium ausschließlich vorliegt und am N-1-Atom protoniert sein dürfte, durch die zusätzliche Lokalisierung von  $\pi$ -Elektronen noch wesentlich gesteigert sein muß.



Das Monokation 5 reagiert demzufolge mit Glyoxylsäureesterhalbacetal zunächst eindeutig zum Carbonsäureester 6, der ohne Isolierung durch kurzes Erhitzen zum 2,4-Diamino-7-oxo-7,8-dihydro-pteridin (7) cyclisiert werden kann. Da schon einmaliges Umfällen ein chromatographisch reines Produkt liefert, ist diese Darstellungsmethode den bisher bekannten vorzuziehen, die auf der Decarboxylierung der 2,4-Diamino-7-hydroxy-pteridin-carbonsäure-(6)<sup>6)</sup> bzw. deren Dihydro-Derivat<sup>7)</sup> beruhen.

Das 4-Amino-2-dimethylamino- (8), 2-Amino-4-dimethylamino- (9) und 2,4-Bis-dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydro-pteridin (10) wurden analog durch Kondensation der 4,5-Diamino-pyrimidine 2–4 in schwach saurem Medium dargestellt.

Die isomeren 2,4-Diamino-6-oxo-dihydropteridine 12–14 erfordern für ihre Synthese stark saures Medium, da erst bei vollständiger Protonierung der 5-Aminogruppe, wie es im Dikation 11 der Fall ist, eine umgekehrte Orientierung der Reaktionspartner erwartet werden kann. 80proz. Schwefelsäure, wie sie Koschara<sup>8)</sup> für 12 verwendet hat, ist allerdings nicht erforderlich, da schon 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> die Kondensation im gewünschten Sinne steuert. Kurzes Erhitzen auf 80° ist ausreichend, da bei höherer Reaktionstemperatur und längerer Reaktionszeit schon merkliche Verseifung der 4-Aminogruppe stattfindet. Für das 4-Amino-2-dimethylamino- (13) und das 2-Amino-4-dimethylamino-6-oxo-5,6-dihydro-pteridin (14) erwies sich die Kondensation sogar bei Raumtemp. als angebracht.

Das 2,4-Bis-dimethylamino-6-oxo-5,6-dihydro-pteridin (15) hingegen ließ sich — trotz Variation von pH, Konzentration und Temperatur — nicht völlig rein darstellen, so daß ein analoger Weg wie zur Synthese des Tetrahydro-Derivats 19<sup>9)</sup> eingeschlagen wurde. Ausgehend vom Azopyrimidin 16 wurde zunächst mit Glycin-

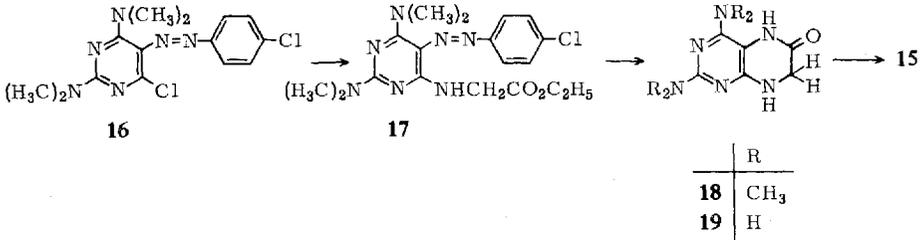
<sup>6)</sup> T. S. Osdene und G. M. Timmis, J. chem. Soc. [London] 1955, 2038.

<sup>7)</sup> G. B. Elion und G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. 74, 3877 (1952).

<sup>8)</sup> W. Koschara, Dtsch. Bundes-Pat. 859471, C. A. 52, 10222 (1958).

<sup>9)</sup> Imperial Chemical Industries Ltd. (Erf. W. R. Boon und T. Leigh) Brit. Pat. 677342, C. A. 47, 9369 (1953).

ester das Chloratom zu **17** substituiert und dann dieses mit Zink in Eisessig reaktiv zu **18** cyclisiert. Dehydrierung zu **15** läßt sich schließlich in verd. alkalischer Äthanol-lösung durch Luftsauerstoff erreichen.



**19** haben wir im Gegensatz zu *Boon*<sup>9)</sup> durch katalytische Reduktion von **12** in verd. Natronlauge bei Gegenwart von Platin/H<sub>2</sub> dargestellt.

Beim Kochen mit methanolischer HCl-Lösung zeigt **12** dasselbe Verhalten wie Xanthopterin<sup>10)</sup> und geht unter Methylierung in das 2,4-Diamino-6-methoxy-pteridin

#### Physikalische Daten der dargestellten Pteridine

-pteridin	pK-Werte in Wasser (20°)		UV-Absorptionsspektren $\lambda_{\max}$ [m $\mu$ ]					log $\epsilon$	pH	Mole- kül- art **)
2,4-Diamino-7-oxo- 7,8-dihydro-	2.74	$\pm 0.05$	295	337	4.08	4.13	0.0	+		
	(7) 7.89	$\pm 0.08$	[236] 255 220 253	348 339	[3.76] 3.79 4.54 4.08	3.81 4.14	5.0 12.0	0 —		
4-Amino-2-dimethylamino- 7-oxo-7,8-dihydro-	2.57	$\pm 0.1$	226 304	346	4.45 4.14	4.16	0.0	+		
	(8) 8.81	$\pm 0.06$	237 266 229 260	368 355	4.10 4.06 4.58 4.22	4.18 4.17	5.0 12.0	0 —		
2-Amino-4-dimethylamino- 7-oxo-7,8-dihydro-	2.69	$\pm 0.07$	295	337	4.10	4.15	0.0	+		
	(9) 8.45		[244] 255 225 256	349 340	[3.85] 3.88 4.52 4.10	3.92 4.14	5.0 12.0	0 —		
2,4-Bis-dimethylamino- 7-oxo-7,8-dihydro-	2.78	$\pm 0.08$	224 266	338	4.33 4.12	4.18	0.0	+		
	(10) 9.37		[240] 279 227 273	352 360	[4.03] 4.15 4.55 4.30	4.11 4.17	5.0 12.0	0 —		
Isoxanthopterin <sup>11)</sup>	7.34	$\pm 0.05$	210	286 340	4.48	4.00 4.14	4.0	0		
	10.06	$\pm 0.1$	229 [254] 221 253	280 339	4.46 [3.87] 4.58 4.05	3.81 4.14	8.7 13.0	—		
2,4-Diamino-6-oxo- 5,6-dihydro-	4.49	$\pm 0.04$	245 280	355 [365]	4.14 3.66	3.89 [3.84]	0.0	+		
	(12) 7.1	$\pm 0.1$	247 258	380 398	4.06 4.23	3.65 3.82	5.8 11.0	0 —		
4-Amino-2-dimethylamino- 6-oxo-5,6-dihydro-	4.40 *)	$\pm 0.06$	239 292	363	4.24 3.66	3.88	0.0	+		
	(13) 7.36 *)	$\pm 0.05$	256 268 [316]	387 415	4.30 4.28 [2.81]	3.83 3.75	6.0 11.0	0 —		
2-Amino-4-dimethylamino- 6-oxo-5,6-dihydro-	4.90 *)	$\pm 0.03$	252 298	358	4.00 3.67	4.00	0.0	+		
	(14) 7.50 *)	$\pm 0.03$	260 272	384 404	4.19 4.25	3.98 3.94	6.4 11.0	0 —		
2,4-Bis-dimethylamino- 6-oxo-5,6-dihydro-	5.10 *)	$\pm 0.04$	231 [260] [308]	362	4.35 [3.96] [3.83]	3.91	0.0	+		
	(15) 8.02 *)	$\pm 0.03$	227 260 308 224 280	388 420	4.38 4.24 3.69 4.16 4.21	3.95 3.76	6.6 11.0	0 —		
2,4-Diamino-6- methoxy-	5.51	$\pm 0.06$	247 278	352	4.25 3.56	3.97	2.0	+		
(20)			232	374	3.80	3.51	8.0	0		
2,4-Bis-dimethylamino-6- oxo-5,6,7,8-tetrahydro-	5.16 *)	$\pm 0.02$	252 291 316	362	4.28 4.06 4.12	4.12	2.0	+		
(18)			231 296	388	4.39 4.16	4.12	9.0	0		
2,4-Diamino-6-oxo- 5,6,7,8-tetrahydro-	5.34 *)	$\pm 0.02$	226 281 303	352	4.40 4.07 4.00	4.00	2.0	+		
(19)			222 282	374	4.32 4.12	4.12	9.0	0		
2,4-Diamino-6-methoxy- 7,8-dihydro-	6.14 *)	$\pm 0.03$	226 285 [303]	352	4.36 4.09 [3.94]	4.09	3.0	+		
(21)			220 286	374	4.29 4.09	4.09	9.0	0		

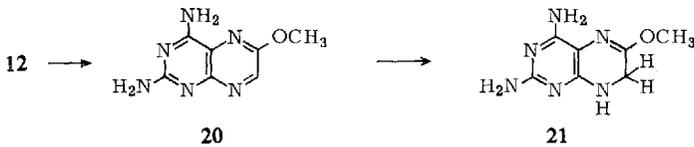
\*) Durch potentiometrische Titration 1/1000 m Lösungen bestimmt.

\*\*) + = Kation, 0 = Neutalmolekül, — = Monoanion, — — = Dianion. [ ] Schulter.

10) W. Pfeiderer, E. Liedek und M. Rukwied, Chem. Ber. **95**, 755 (1962).

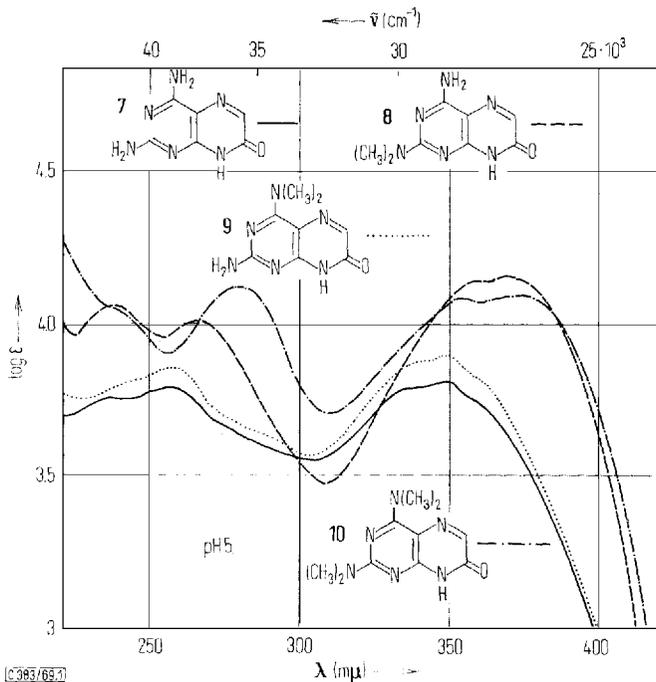
11) W. Pfeiderer und M. Rukwied, Chem. Ber. **94**, 1 (1961).

(20) über. Dessen katalytische Hydrierung führt erwartungsgemäß wieder zu einem 7,8-Dihydro-Derivat (21).



Die eindeutige Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen basiert auf  $pK$ -Wert-Bestimmungen und den davon abgeleiteten UV-Absorptionsspektren der reinen Molekülformen (Tab.).

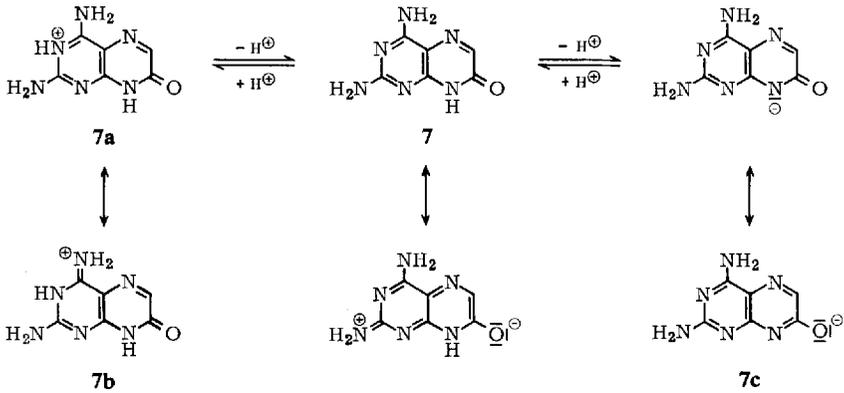
Das 2,4-Diamino-7-oxo-7,8-dihydro-pteridin (7) steht in seinem spektralen Verhalten erwartungsgemäß dem Isoxanthopterin<sup>11)</sup> sehr nahe, da in beiden Molekülen der durch die 2-Amino- und die 7-Oxogruppe begrenzte Chromophor für die langwellige Absorption verantwortlich ist. Unterstrichen wird dieser Befund durch die Tatsache, daß eine Dimethylaminogruppe in Position 2 eine starke Bathochromie (8 und 10), in 4-Stellung (9) jedoch praktisch keine Verschiebung der langwelligen Bande verursacht (Abbild. 1).



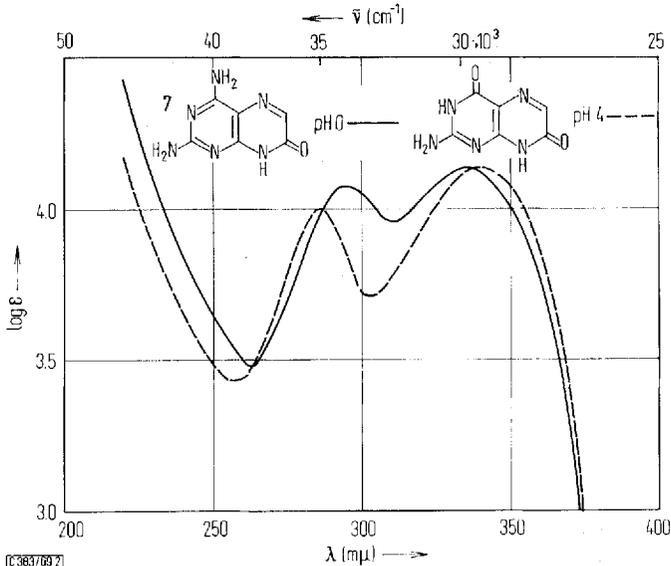
Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle von 7 —; 8 ---; 9 ..... und 10 — · — bei pH 5,0

Dieser Effekt spiegelt sich auch in den aciden  $pK_a$ -Werten wider und gibt sich in einer Aciditätsabschwächung durch den stärkeren Elektronendonatorsubstituenten zu erkennen. Auffallend ist auch die spektrale Ähnlichkeit des Kations von 7 und des

Neutramoleküls des Isoxanthopterin (Abbild. 2). Man darf hieraus, aus dem relativ hochliegenden basischen  $pK_3$ -Wert und der leichten hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande schließen, daß in 7 Protonierung am N-3-Atom zu **7a**  $\leftrightarrow$  **7b** erfolgt ist. Da die Grenzstruktur **7b** ebenfalls an der Mesomerie beteiligt

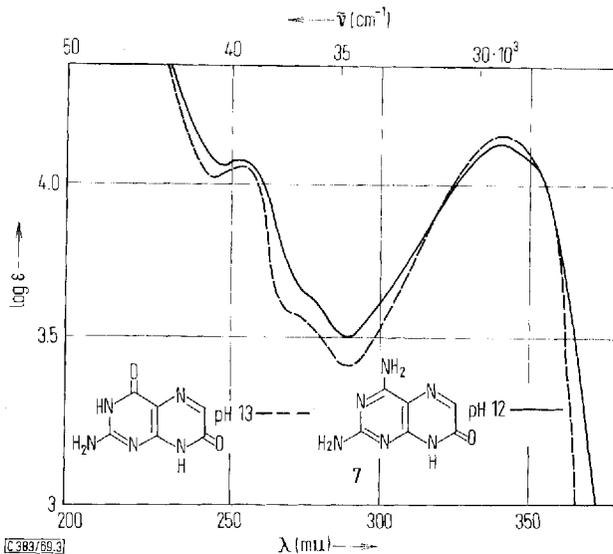


ist, wird die Analogie zum Isoxanthopterin und die partiellen Elektronenacceptoreigenschaften des 4-Substituenten verständlich. Auch im Anion (**7c**) finden sich Parallelen zum Isoxanthopterin, wie vor allem an der ungewöhnlichen hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande im Vergleich zum Neutramolekül und den nahezu übereinstimmenden Kurvenverläufen des Anions von 7 und Dianions des Isoxanthopterin gemäß der Regel von Jones<sup>12)</sup> zu erkennen ist (Abbild. 3).



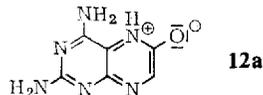
Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren des Kations von **7** — (pH 0.0) und des Neutramoleküls des Isoxanthopterin - - - (pH 4.0)

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



Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren des Monoanions von **7** ——— (pH 12.0) und des Dianions des Isoxanthopterin — — — (pH 13.0)

Das hervorstechende Merkmal der 2,4-Diamino-6-oxo-5,6-dihydro-pteridine ist ihre langwellige Absorption, welche auch in dieser Reihe, wie generell bei Pteridinen beobachtet, höher liegt als die der entsprechenden 7-Oxo-7,8-dihydro-Isomeren. Diese Erscheinung konnte bislang noch nicht plausibel erklärt werden. Vielleicht liegt die Ursache der langwelligigen Absorption in der stärkeren Beteiligung einer Grenzstruktur (**12a**) mit *o*-chinoidem Pyrimidinring an der Amid-Mesomerie.



In der isomeren 7-Oxo-7,8-dihydro-Reihe fällt der Beitrag *o*-chinoider Grenzstrukturen nicht ins Gewicht, da die 7-Oxo-Gruppe nicht nur mit der benachbarten NH-Funktion, sondern auch mit den Elektronendonatorsubstituenten in 2- und 4-Stellung in mesomere Wechselwirkung treten kann unter Ausbildung stabiler linearer vinyloger Amidsysteme. Diese Betrachtungsweise könnte erklären, warum nahezu alle 6-Oxo-5,6-dihydro-pteridine<sup>13,14)</sup> unabhängig von der chemischen Natur der Substituenten in 2- und 4-Stellung als Neutalmoleküle in einem relativ engen Bereich zwischen 360 und 390 m $\mu$  absorbieren. Infolge „ $\beta$ -Stellung“ zur Amidfunktion kann die Beeinflussung des Systems durch die Substituenten lediglich auf einem induktiven Effekt beruhen, wie es die Dimethylaminogruppen in **13**, **14** und **15** anhand der schwachen bathochromen Verschiebung der langwelligigen Absorptionsbande und der geringen Basizitätszunahme der Moleküle deutlich kundgeben. Erwähnt werden muß ferner, daß die 2,4-Diamino-6-oxo-5,6-dihydro-pteridine **12** **15** keinerlei Tendenz

<sup>13)</sup> W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2604 (1957).

<sup>14)</sup> W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **92**, 3190 (1959).

zur Wasseraddition entlang der C=N-Doppelbindung des Pyrazinringes erkennen lassen, obwohl diese Erscheinung charakteristisch für viele 6-Oxo-5,6-dihydropteridine<sup>15-18)</sup>, das Xanthopterin<sup>17,18)</sup> eingeschlossen, zu sein scheint.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir recht herzlich für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Für die Reinheitsprüfung der neu dargestellten Verbindungen dienten Papierchromatogramme in den Systemen *n*-Butanol/5*n* Essigsäure (2:1); *n*-Propanol/1proz. Ammoniak (2:1); 4proz. Natriumcitrat- und 3proz. Ammoniumchlorid-Lösung. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte durch UV-Licht der Wellenlängen 254 und 366 m $\mu$ .

Die spektrophotometrische Bestimmung<sup>19)</sup> der p*K*-Werte sowie die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren erfolgte mit einem Cary-Recording-Spektrophotometer (Modell 14 PM-50 der Fa. Applied Physics Corp.).

Die potentiometrischen Titrations<sup>20)</sup> sind in 1/1000 *m* Lösungen unter Verwendung eines E. I. L. Vibron pH-Meters durchgeführt worden.

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, stets bei 100° über Nacht getrocknet.

**2,4-Diamino-7-oxo-7,8-dihydro-pteridin (7):** Die Suspension von 2,4 g 2,4,5,6-Tetraaminopyrimidin-sulfat ( $1 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ )<sup>1)</sup> in 150 ccm Wasser wird mit 21 ccm 1 *n* NaOH schwach alkalisch gemacht und dann die gelbe Lösung mit Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Man erhitzt auf 60°, wodurch sich ein eventuell abgeschiedener Niederschlag wieder löst, und versetzt jetzt mit 3 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal. Nach 1–2 Min. scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der durch 5 Min. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad vervollständigt und noch heiß abgesaugt wird. Nach Trocknen (1,18 g) wird in 50 ccm 1 *n* NaOH gelöst, mit 450 ccm Wasser verdünnt und nach Erhitzen und Aktivkohlebehandlung die filtrierte heiße Lösung in der Siedehitze langsam unter Rühren in 100 ccm halbkonz. Essigsäure getropft. Man läßt 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen, saugt den Niederschlag ab und trocknet nach Waschen mit Wasser und Methanol über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 130°. Ausb. 1,03 g (57%) hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. > 350°.

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O (178.2) Ber. C 40.45 H 3.39 N 47.18 Gef. C 40.31 H 3.68 N 46.64

**4-Amino-2-dimethylamino-7-oxo-7,8-dihydro-pteridin (8):** 2,66 g 4,5,6-Triamino-2-dimethylamino-pyrimidin-sulfat ( $2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$ )<sup>21)</sup> werden in 80 ccm Wasser suspendiert, durch Zugabe von 20 ccm 1 *n* NaOH gelöst und dann mit Essigsäure pH 5–6 eingestellt. Man erhitzt auf 70°, gibt 3 g Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal zu und kocht dann noch 10 Min. gelinde unter Rückfluß. Der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen, getrocknet (0,98 g), in 60 ccm 0,1 *n* NaOH in der Wärme gelöst und die Lösung nach Behandlung mit Aktivkohle in eine heiße Mischung von 20 ccm Wasser und 0,5 ccm Eisessig filtriert (0,91 g). Aus der 4000-fachen Menge Wasser Ausb. 0,60 g (28%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 335–338° (Zers.).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O (206.2) Ber. C 46.59 H 4.89 N 40.76 Gef. C 46.45 H 5.06 N 41.23

15) A. Albert, D. J. Brown und G. Cheeseman, J. chem. Soc. [London] 1952, 1620.

16) A. Albert und D. J. Brown, J. chem. Soc. [London] 1953, 74.

17) A. Albert und F. Reich, J. chem. Soc. [London] 1961, 127.

18) Y. Inoue und D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] 1962, 2600.

19) B. N. Mattoo, Trans. Faraday Soc. 54, 19 (1958).

20) A. Albert und E. P. Serjeant, Ionisation Constants of Acids and Bases, Methuen, London 1962.

21) B. Roth, J. M. Smith und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. 73, 2864 (1951).

**2-Amino-4-dimethylamino-7-oxo-7.8-dihydro-pteridin (9):** 1.4 g **2.4.5-Triamino-6-dimethylamino-pyrimidin-sulfat** ( $3 \cdot H_2SO_4$ )<sup>22)</sup> werden nacheinander mit 20 ccm Wasser, 10.5 ccm  $1n NaOH$ , 1 ccm *Eisessig* und 1.35 g *Natriumacetat* versetzt. Unter Rühren wird auf  $50^\circ$  erhitzt, dann werden 1.56 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* zugesetzt und anschließend 10 Min. auf  $80^\circ$  gehalten. Es scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab, der nach Abkühlen auf Raumtemp. gesammelt wird (0.54 g). Durch Lösen in 50 ccm  $0.1n NaOH$  und langsames Eintropfen in eine heiße Mischung von 100 ccm Wasser und 10 ccm *Eisessig* wird umgefällt. Zur Umkristallisation von 0.1 g benötigt man 3 l Wasser. Ausb. 0.47 g (43%) hellgelbe Kristalle vom Schmp.  $> 360^\circ$ .

$C_8H_{10}N_6O$  (206.2) Ber. C 46.59 H 4.89 N 40.76 Gef. C 47.00 H 5.31 N 39.96

**2.4-Bis-dimethylamino-7-oxo-7.8-dihydro-pteridin (10):** 0.92 g **4.5-Diamino-2.6-bis-dimethylamino-pyrimidin-sulfat** ( $4 \cdot H_2SO_4$ )<sup>1)</sup> und 2.5 g wasserfreies *Natriumacetat* werden in Wasser/Äthanol (1 : 1) mit 0.89 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Man verdünnt mit 15 ccm Wasser, stellt mehrere Stdn. in den Eisschrank und saugt dann den abgeschiedenen Niederschlag ab (0.47 g). Aus 150 ccm Äthanol/Dimethylformamid (9 : 1) (Aktivkohle) Ausb. 0.30 g (43%) gelbe Kristalle vom Schmp.  $286-287^\circ$  (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_6O$  (234.3) Ber. C 51.27 H 6.02 N 35.88 Gef. C 51.11 H 6.09 N 35.75

**2.4-Diamino-6-oxo-5.6-dihydro-pteridin (12)<sup>8)</sup>:** Eine warme Lösung von 11.9 g **1-Sulfat** in 300 ccm  $2n H_2SO_4$  wird mit 9.6 g *Natriumglyoxylat* 10 Min. bei  $80^\circ$  gerührt, wobei sich ein gelber Niederschlag abscheidet, der nach Abkühlen gesammelt wird (8.14 g). Seine Lösung in 400 ccm  $0.2n NaOH$  wird mit Aktivkohle behandelt und das Filtrat langsam in 200 ccm 10proz. Essigsäure getropft. Man läßt abkühlen und saugt den Niederschlag ab. Nach Waschen mit Wasser und Methanol wird bei  $120^\circ$  über  $P_2O_5$  getrocknet. Ausb. 6.9 g (70%) hellgelbes Kristallpulver vom Schmp.  $> 360^\circ$ .

$C_6H_6N_6O \cdot H_2O$  (196.2) Ber. C 36.99 H 4.20 N 42.72  $1 H_2O$  9.18  
Gef. C 36.74 H 4.11 N 42.84  $H_2O$  9.01

Zur Kristallwasserbestimmung wurde zunächst 2 Tage auf  $160^\circ$  und dann 2 weitere Tage auf  $200^\circ$  i. Vak. über  $P_2O_5$  erhitzt.

**Sulfat:** 0.31 g **12** werden in 40 ccm  $1n H_2SO_4$  durch Erwärmen gelöst. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Nadeln ab, die mit Methanol und Äther gewaschen werden. Ausb. 0.28 g (78%) gelbe Nadeln vom Schmp.  $> 360^\circ$ .

$C_6H_6N_6O \cdot 1/2 H_2SO_4$  (227.2) Ber. C 37.71 H 3.10 N 37.00 S 7.06  
Gef. C 37.52 H 3.68 N 37.25 S 6.87

**4-Amino-2-dimethylamino-6-oxo-5.6-dihydro-pteridin (13):** 2.66 g **4.5.6-Triamino-2-dimethylamino-pyrimidin-sulfat** ( $2 \cdot H_2SO_4$ )<sup>21)</sup> werden bei Raumtemp. mit 10 ccm  $2n H_2SO_4$  und 3 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* 2 Stdn. gerührt. Es entsteht eine zähe, viskose Masse, die vor dem Absaugen mit etwas Wasser verdünnt wird (1.82 g). Man löst bei Raumtemp. in 30 ccm  $1n NaOH$  und neutralisiert mit *Eisessig* auf pH 7. Nach Kühlen mit Eis wird abgesaugt und getrocknet (0.93 g). Aus 50 ccm Wasser (Aktivkohle) Ausb. 0.78 g (38%) orangerote Kristalle vom Schmp. ab  $230^\circ$  (Zers.).

$C_8H_{10}N_6O$  (206.2) Ber. C 46.59 H 4.89 N 40.76 Gef. C 46.21 H 5.19 N 40.50

**2-Amino-4-dimethylamino-6-oxo-5.6-dihydro-pteridin (14):** 0.91 g **5-Nitroso-2.4-diamino-6-dimethylamino-pyrimidin**<sup>1)</sup> werden in 100 ccm Methanol mit *Raney-Nickel*/ $H_2$  in der Schüttel-

<sup>22)</sup> B. Roth, J. M. Smith und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. **72**, 1914 (1950).

ente hydriert. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme (240 ccm) wird abgesaugt, das Filtrat zur Trockne eingengt, der Rückstand in 10 ccm 2*n* HCl aufgenommen, mit 1.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-äthylhalbacetal* versetzt und nach 4 Std. Rühren bei Raumtemp. und anschließendem Kühlen mit Eis der Niederschlag abgesaugt (0.57 g). Nach Lösen in 40 ccm *n*/10 NaOH und Behandeln mit Aktivkohle wird heiß in 40 ccm *n*/10 Essigsäure filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich gelbe Kristalle ab. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt (0.32 g) und dann nochmals aus 80 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.24 g (23%) gelbe Kristalle vom Schmp. 279–281° (Zers.).

$C_8H_{10}N_6O$  (206.2) Ber. C 46.59 H 4.89 N 40.76 Gef. C 46.47 H 5.09 N 40.56

**2.4-Bis-dimethylamino-6-oxo-5.6-dihydro-pteridin (15):** Durch eine Lösung von 0.80 g **18** und 0.28 g KOH in 120 ccm Äthanol leitet man in der Siedehitze 30 Min. Sauerstoff. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird mit 0.5 ccm Eisessig angesäuert und dann zur Trockne eingengt. Man nimmt in 5 ccm Wasser auf, filtriert von wenig braunen Flocken ab und stellt dann auf pH 7–7.5 ein. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt (0.62 g) und aus 20 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.44 g (55%) gelbe Kristalle vom Schmp. 238–240° (Zers.).

$C_{10}H_{14}N_6O$  (234.3) Ber. C 51.27 H 6.02 N 35.88 Gef. C 51.54 H 6.24 N 35.24

**5-[*p*-Chlor-benzolazo]-2.6-bis-dimethylamino-4-äthoxycarbonylmethylamino-pyrimidin (17):** 5.5 g *Glycin-äthylester-hydrochlorid* in 15 ccm absol. Dimethylformamid werden mit 2.1 g *Natriummethylat* im verschlossenen Gefäß 15 Min. gut gerührt. Dann setzt man eine Lösung von 3.4 g **4-Chlor-5-[*p*-chlor-benzolazo]-2.6-bis-dimethylamino-pyrimidin (16)**<sup>23)</sup> in 20 ccm DMF zu und erhitzt 1.5 Std. im Glycerinbad auf 60–70°. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äthanol gewaschen, dann in Wasser suspendiert und erneut abgesaugt. Man erhält nach Trocknen 2.47 g hellbraunes Produkt vom Schmp. 154–156° (Zers.). Aus dem Reaktionsfiltrat erhält man durch Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser eine zweite Fraktion (0.59 g). Aus 225 ccm Äthanol (Aktivkohle) Ausb. 2.1 g (44%) dunkelgelbe Kristalle vom Schmp. 157–159° (Zers.).

$C_{18}H_{24}ClN_7O_2$  (405.9) Ber. C 53.27 H 5.96 Cl 8.73 N 24.16  
Gef. C 53.34 H 5.75 Cl 8.53 N 23.95

**2.4-Bis-dimethylamino-6-oxo-5.6.7.8-tetrahydro-pteridin (18):** 3 g **17** werden in 30 ccm Eisessig suspendiert und nach Zugabe von 2.4 g Zinkstaub 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es entsteht eine hellgelbe Lösung. Nach Abkühlen saugt man vom Ungelösten ab, wäscht mit Eisessig nach und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 10 ccm Wasser verrührt und nach Neutralisation und Kühlen der Niederschlag gesammelt. Er erwies sich als chromatographisch rein. Ausb. 0.98 g (55%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 225 bis 227° (Zers.).

$C_{10}H_{16}N_6O$  (236.3) Ber. C 50.83 H 6.83 N 35.57 Gef. C 50.56 H 6.96 N 35.26

**2.4-Diamino-6-oxo-5.6.7.8-tetrahydro-pteridin (19):** 0.43 g **12** werden in 80 ccm 1*n* NaOH mit 0.12 g  $PtO_2$  nach Adams in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter  $H_2$ -Aufnahme (80 ccm) wird abfiltriert, mit Eisessig angesäuert und nach Einengen auf 10 ccm mit konz. Ammoniak neutralisiert. Nach Kühlen wird der Niederschlag (0.37 g) aus 11 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.30 g (75%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. >360° (ab 300° zunehmende Dunkelfärbung).

$C_6H_8N_6O$  (180.2) Ber. C 40.00 H 4.48 N 46.65 Gef. C 40.09 H 4.65 N 46.17

<sup>23)</sup> W. R. Boon, Brit. Pat. 763041, C. A. **51**, 15612 (1957).

*Sulfat*: Eine Lösung von 0.10 g **19** in 35 ccm heißem Wasser wird mit 35 ccm 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Man läßt abkühlen, stellt mehrere Stdn. in den Eisschrank und saugt dann den Niederschlag ab. Ausb. 0.070 g (53%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. >350°.

C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O · 1/2 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (238.2) Ber. C 30.25 H 4.23 N 35.28 S 6.73  
Gef. C 30.34 H 3.89 N 34.97 S 6.76

*2.4-Diamino-6-methoxy-pteridin (20)*: 0.50 g **12** werden in 90 ccm *Methanol* und 10 ccm gesättigter methanol. *HCl*-Lösung 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird mit konz. *Ammoniak* pH 7.5 eingestellt und der Niederschlag gesammelt. Aus 380 ccm Wasser Ausb. 0.31 g (63%) gelbliches Kristallpulver vom Schmp. ab 280° (*Zers.*).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>O (192.2) Ber. C 43.75 H 4.20 N 43.73 1 OCH<sub>3</sub> 16.15  
Gef. C 44.16 H 4.58 N 43.86 OCH<sub>3</sub> 16.05

*Hydrochlorid*: Wie vorstehend werden 0.50 g **12** methyliert. Man engt die Reaktionslösung auf etwa 20 ccm ein und saugt den abgeschiedenen Niederschlag ab. Nach Waschen mit *Methanol* und *Äther* wird über *KOH* getrocknet. Ausb. 0.19 g (33%) hellgelbliches Kristallpulver vom Schmp. >300°.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O]Cl (228.6) Ber. C 36.77 H 3.97 Cl 15.50 N 36.76  
Gef. C 36.47 H 4.11 Cl 15.44 N 36.88

*2.4-Diamino-6-methoxy-7.8-dihydro-pteridin (21)*: 0.29 g **20** werden in 20 ccm Wasser suspendiert und mit 60 mg *PtO<sub>2</sub>/Wasserstoff* in der Schüttelente hydriert. Nach beendeter H<sub>2</sub>-Aufnahme (50 ccm) wird das Filtrat auf 10 ccm eingengt, der abgeschiedene Niederschlag scharf abgesaugt, mit Wasser und *Methanol* gewaschen und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 0.20 g (68%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 203—206° (*Zers.*).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O (194.2) Ber. C 43.29 H 5.19 N 43.28 1 OCH<sub>3</sub> 15.96  
Gef. C 42.86 H 5.48 N 43.35 OCH<sub>3</sub> 15.39

[383/69]