

Hartmut Rokos^{*)} und Wolfgang Pfeleiderer^{**)}

Pteridine, XL¹⁾

Zur Synthese von 3.N².N²-Trimethyl-pterinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart und dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 21. Oktober 1970)

Die Synthese von 2-Dimethylamino-4-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-pteridinen (**18** und **19**) wird beschrieben. Durch UV-Spektrenvergleiche läßt sich zeigen, daß von den möglichen tautomeren Formen des Pterins (**20**) die 2-Amino-4-oxo-dihydro-Struktur in Lösung bevorzugt wird. Verschiedene Alkylierungen von 4-Amino-pyrimidin-Derivaten sind in die Untersuchungen mit einbezogen.

Pteridines, XL¹⁾

Synthesis of 3.N².N²-Trimethylpterins

The synthesis of 2-dimethylamino-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydropteridines (**18** and **19**) is described. Comparisons of u. v. spectra reveal that the predominant tautomeric form of pterin (**20**) in solution possesses the 2-amino-4-oxo-3,4-dihydrostructure. Various alkylations of 4-aminopyrimidine derivatives are included in these investigations.

Die Festlegung der vorherrschenden tautomeren Form des Pterins (**20**) in Lösung im Sinne eines 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydro-pteridins basiert auf UV-spektroskopischen Vergleichen verschiedener, durch Methylgruppen blockierter Modells-substanzen²⁾. Da bislang jeweils immer nur eine der potentiell tautomeren Funktionen durch Alkylsubstitutionen an den beteiligten Heteroatomen fixiert wurde, haben wir uns jetzt darum bemüht, sämtliche beweglichen H-Atome des Pterin-Moleküls durch Methylgruppen zu ersetzen. Den Ausgangspunkt dieser Untersuchungen bildeten Versuche, das 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**1**) mittels Methyljodid/Kaliumcarbonat in Dimethylformamid zu methylieren. Trotz Anwendung typischer S_N2-Typ-Bedingungen wurde in **1** nicht gemäß der Regel von Kornblum³⁾ der Amidstickstoff (N-1), sondern unter Bildung von 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**3**) am Carbonylsauerstoff methyliert. Da das isomere 5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**9**) aus den Mutterlaugen — wenn auch nur mit 6% Ausbeute — isoliert werden konnte, ist

^{*)} Teil der Diplomarbeit und Dissertation, Univ. Stuttgart 1965 bzw. 1967.

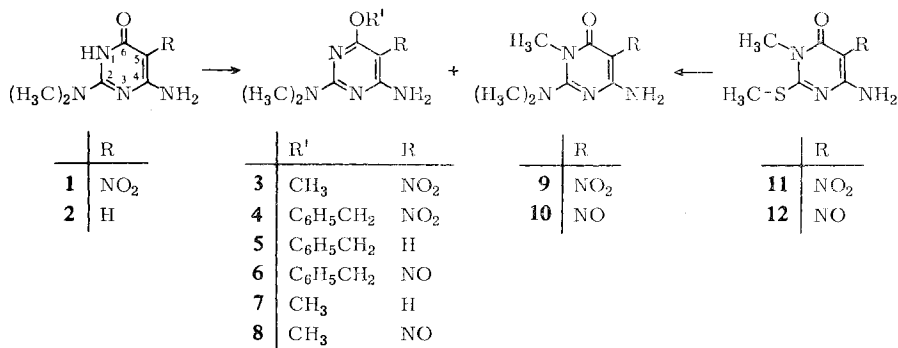
^{**)} Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Univ. Konstanz.

1) XXXIX. Mitteil.: W. Pfeleiderer, H. Zondler und R. Mengel, Liebigs Ann. Chem. **741**, 64 (1970).

2) W. Pfeleiderer, E. Liedek, R. Lohrmann und M. Rukwied, Chem. Ber. **93**, 2015 (1960).

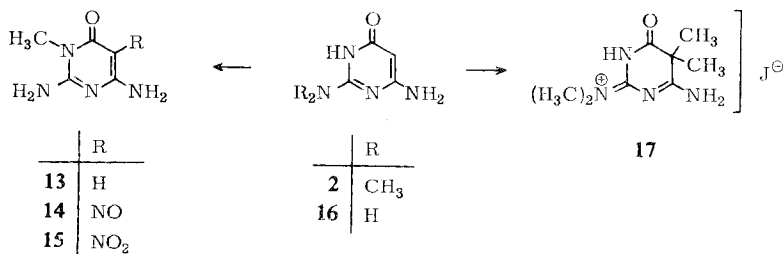
3) N. Kornblum, R. A. Smiles, R. K. Blackwood und D. C. Iffland, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6269 (1955); R. Gompper, Angew. Chem. **76**, 412 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 560 (1964); W. J. Le Noble, Synthesis **1**, 1 (1970).

gezeigt, daß in dieser Reaktion die raumerfüllende Dimethylaminogruppe die Beteiligung eines benachbarten nucleophilen Zentrums am Durchlaufen eines S_N2 -Übergangszustandes aus sterischen Gründen nahezu verhindert. Als Strukturbeweis und gleichzeitig gute Darstellungsmethode für **9** erwies sich die Umsetzung des durch Nitrierung gewonnenen Nitro-methylmercapto-dihydropyrimidins **11** mit Dimethylammonium-acetat bei 160° .



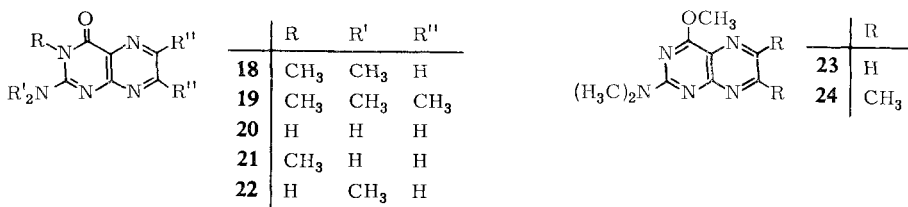
Die Benzilylierung von **1** mittels Benzylchlorid, wiederum in DMF und bei Gegenwart von Kaliumcarbonat, lieferte erwartungsgemäß nur das *O*-Benzylderivat **4**, und es gelang selbst auf chromatographischem Wege nicht, eine *N*-Benzilylierung nachzuweisen.

Um Aufschluß über eine mögliche Reaktionsbeeinflussung durch die 5-Nitrogruppe zu erhalten, haben wir die Alkylierung auf das 4-Amino-2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**2**) ausgedehnt. In analoger Reaktion wurde aus **2** mit Benzylchlorid das 6-Benzyl-oxo-derivat **5** erhalten, welches sich ohne Schwierigkeiten mit Natriumnitrit/Essigsäure zum 5-Nitrosoderivat **6** umsetzen ließ. Bei Anwendung von Methyljodid bildeten sich erstaunlicherweise nur geringe Mengen an 6-Methoxy-pyrimidin **7**, wie chromatographisch nachgewiesen wurde; als Hauptprodukt isolierten wir ein zweifach methyliertes Produkt als Hydrojodid. Aus dem NMR-Spektrum in D₂O [Singulets bei δ 1.63 (6H); 3.30 (3H); 3.38 (3H) und ein breites Signal bei δ 7.4 (2H)] ergibt sich dafür Struktur **17**, denn beide neu eingetretenen Methylgruppen müssen an ein gesättigtes Kohlenstoffatom gebunden und äquivalent sein, während die beiden Methylgruppen der Dimethylaminofunktion infolge partieller Doppelbindung unterschiedliche chemische Verschiebung zeigen.



Unseres Wissens ist dies das erste Beispiel einer doppelten C-Alkylierung in der 4-Amino-pyrimidin-Reihe, während eine Monomethylierung in 5-Stellung am 2,4-Diamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**16**) schon von anderer Seite beschrieben wurde⁴⁾. Letzteres Resultat muß als recht erstaunlich angesehen werden, da in **16** keine sterische Behinderung der Positionen 1 und 3 gegeben ist und der S_N2-Charakter der Reaktion (Methyljodid/Methylat-Lösung)⁴⁾ eine bevorzugte Methylierung am N-1- bzw. möglicherweise auch am N-3-Atom erwarten läßt. Da man davon ausgehen darf, daß das in der Literatur bislang nicht beschriebene 2,4-Diamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**13**)⁵⁾ wohl gebildet wird, von den Autoren⁴⁾ jedoch nicht gefunden und isoliert wurde, haben wir **16** nochmals in wäßrig-alkalischer Lösung mit Dimethylsulfat methyliert. Infolge seiner extrem guten Löslichkeit muß **13** zunächst in Form seines Sulfates abgeschieden werden, aus welchem sich die freie Base durch einen basischen Ionenaustauscher in Freiheit setzen läßt. Mit der Synthese von **13** ist auch das letzte der möglichen 6 Monomethylderivate von **16** dargestellt worden. Seine Struktur wurde durch Nitrierung zum 5-Nitroderivat **15** und dessen Vergleich mit authentischem Material⁶⁾ sichergestellt. Mit salpetriger Säure findet in bekannter Weise Substitution in 5-Stellung zum hellroten Nitrosoderivat **14** statt.

Für die Darstellung des 2-Dimethylamino-4-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-pteridins (**18**) und seines 6,7-Dimethylderivates **19** haben wir **9** bzw. **10**, welches aus dem 5-Nitroso-4-amino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**12**) durch einfaches Kochen mit einer alkoholischen Dimethylaminlösung entsteht, katalytisch reduziert und ohne Isolierung des entsprechenden 4,5-Diaminoderivates mit Glyoxal bzw. Biacetyl kondensiert. Auf analoge Weise ließen sich aus **3** bzw. **8** nach Reduktion und Kondensation das 2-Dimethylamino-4-methoxy-pteridin (**23**) sowie das entsprechende 6,7-Dimethylderivat **24** erhalten.



Nachdem die Produkte auf chromatographischem Wege auf Reinheit geprüft worden waren, bestimmten wir die basischen pK_a-Werte nach der spektrophotometrischen Methode⁷⁾ sowie die hierauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutalmoleküle (Tab. 1).

4) D. J. Brown und N. W. Jacobson, J. chem. Soc. [London] **1962**, 3172.

5) Bei dem von S. Yamada, I. Chibata und D. Kiguchi, Tanabe Seiyaku Kenkyu Nempo **2**, 13 (1957), C. A. **52**, 1177 (1958), beschriebenen Produkt handelt es sich um das 3-Methylisomere (B. Roth, J. M. Smith und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2864 (1951), bzw. W. R. Boon und G. Bratt, J. chem. Soc. [London] **1957**, 2159).

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

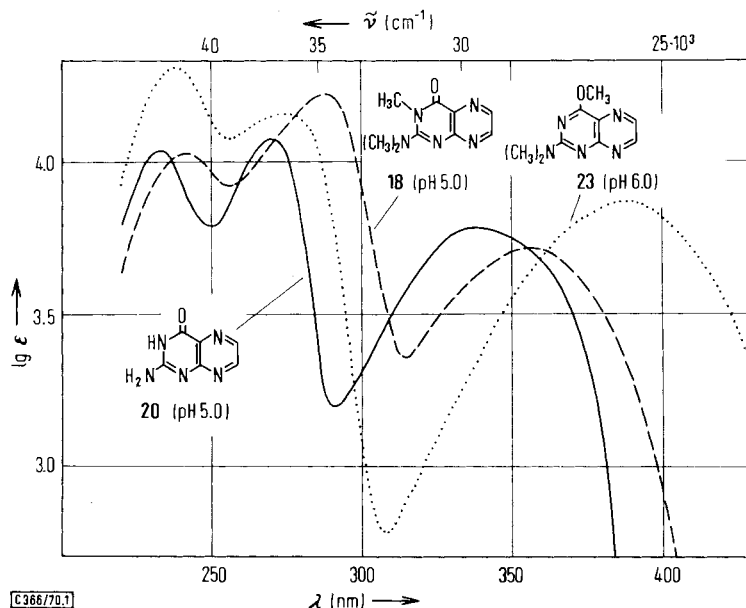
7) B. N. Mattoo, Trans. Faraday Soc. **54**, 19 (1958).

Tab. I. Physikalische Daten von Pteridinen

Substanz	pK _a -Wert in Wasser, 20°	UV-Absorptionsspektren								pH	Molekül- art*)
		λ _{max} (mμ)				lg ε					
Pterin (20) ²⁾	2.20 ± 0.1	[229]	[242]	314	[4.03]	[3.94]	3.89	0.0	+		
		233	270	339	4.04	4.08	3.79	5.0	0		
3-Methyl-pterin (21) ²⁾	2.86 ± 0.06	228	[248]	314	4.09	[3.94]	3.89	0.0	+		
		240	[285]	327	4.21	[3.63]	3.93	5.0	0		
2-Dimethylamino-4-oxo-3,4-dihydro-pteridin (22) ²⁾	2.26 ± 0.08	244	342		4.13	3.86	0.0	+			
		225	275	346	4.09	4.22	3.72	5.6	0		
2-Dimethylamino-4-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-pteridin (18)	1.20 ± 0.07	251	322	410	4.20	3.86	3.03	-0.89	+		
		242	288	355	4.03	4.23	3.71	4.0	0		
2-Dimethylamino-4-oxo-3,6,7-trimethyl-3,4-dihydro-pteridin (19)	1.69 ± 0.13	257	304	325	407	4.04	3.86	3.86	3.36	0.0	+
		238	289	351		4.08	4.16	3.74	5.0	0	
2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl-4,8-dihydro-pteridin ⁹⁾	5.09 ± 0.03	237	280	407	3.82	4.32	4.01	2.0	+		
		236	275	[340]	420	3.81	4.28	[3.79]	4.02	8.0	0
2-Amino-4-methoxy-pteridin ²⁾	3.50 ± 0.03	235	330		3.98	3.93	1.4	+			
		230	[260]	358	4.26	[3.87]	3.81	5.8	0		
2-Dimethylamino-4-methoxy-pteridin (23)	3.39 ± 0.11	232	347		4.31	4.01	0.0	+			
		238	276	388	4.32	4.17	3.86	6.0	0		
2-Dimethylamino-4-methoxy-6,7-dimethyl-pteridin (24)	4.05 ± 0.12	233	347		4.39	4.12	0.0	+			
		242	278	383	4.40	4.19	3.93	7.0	0		

*) + = Kation; 0 = Neutrale Molekül. [] Schulter.

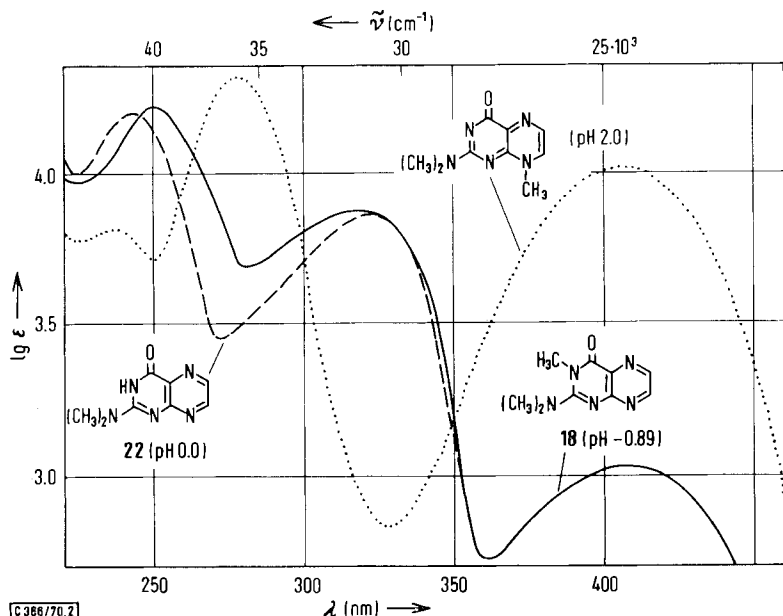
Der Vergleich der UV-Spektren der Neutrale Moleküle des Pterins (20) und des 3-N²,N²-Trimethyl-pterins (18) zeigt, daß 20 tatsächlich, wie schon früher abgeleitet²⁾, in verdünnter Lösung in der 2-Amino-4-oxo-dihydroform vorliegt. Der übereinstimmende Charakter der Kurven (Abbild. 1) ist dabei entscheidender als die absolute



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutrale Moleküle des Pterins (20) — (pH 5.0); von 18 - - - (pH 5.0) und von 23 ····· (pH 6.0)

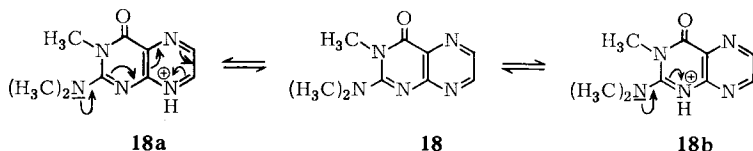
8) W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. 101, 1072 (1968).

Lage der Absorptionsmaxima, denn die Dimethylaminogruppe bedingt als stärkerer Elektronendonator stets eine Rotverschiebung. In **23**, dem Modell der blockierten Lactimform, tritt dieser Effekt in noch verstärktem Maße in Erscheinung.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Kationen von **18** — (pH -0.89); von **22** - - - (pH 0.0) und des 2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl-4.8-dihydro-pteridins ····· (pH 2.0)

Die Kationen von **23** und **24** zeigen die durch Protonierung am Pyrimidinkern ge-deutete Blauverschiebung der langwelligen Bande. Im Vergleich dazu findet man bei den isomeren 3-Methyl-4-oxo-dihydropteridinen **18** und **19** die erwartete Erniedrigung des basischen pK_a -Wertes um denselben Betrag wie zwischen den Pyrimidinvorstufen **9** und **3** ($pK_a -0.44$ bzw. 1.91). Im Gegensatz zum Pterin (**20**) bewirkt die Methylierung der 3-Stellung keine Basizitätserhöhung, sondern **18** und **19** sind infolge sterischer Hinderung des basischen Zentrums des Moleküls weniger basisch als **22**. In den UV-Spektren der Kationen von **18** und **19** tritt die längstwellige Bande bei 407–410 $m\mu$ auf in Übereinstimmung mit dem Kation des gekreuzt konjugierten 2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl-4.8-dihydro-pteridins⁸⁾. Da die Extinktion jedoch nicht so hoch und die Bande bei 320 $m\mu$ ebenfalls vorhanden ist, kann der sterische Effekt der 2-Dimethylaminogruppe auf das benachbarte N-1-Atom nicht allzu groß sein, und man muß annehmen, daß das „Kation“ ein Gemisch zweier, am N-8- bzw. N-1-Atom protonierter Formen **18a** bzw. **18b** ist.



Für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit möchten wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck und der Deutschen Forschungsgemeinschaft auch an dieser Stelle recht herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

*5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (1)*⁹⁾: 12 g *4-Amino-2-dimethylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (2)*¹⁰⁾ werden unter Eiskühlung in 30 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, in einer Eis/Kochsalz-Mischung gut gekühlt und tropfenweise unter Rühren mit 15 ccm rauchender Salpetersäure ($d = 1.51$) versetzt. Man läßt 30 Min. im Eisbad stehen, gießt unter Umrühren auf 300 g Eis und 50 ccm Wasser, stellt mit konz. Ammoniak unter Kühlung auf pH 6 ein und saugt dann ab. Der Niederschlag wird erst mit wenig kaltem Wasser und dann mit Äthanol gewaschen. Trocknen bei 80° (14.1 g). Aus 280 ccm DMF mit Aktivkohle 12.0 g (77%) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 290—292° (Zers.) (Lit.⁹⁾: 292—293°, Zers.).

*5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (3)*⁹⁾: 19.9 g **1** werden in 400 ccm DMF mit 13.8 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 30 Min. magnetisch gerührt. Dann werden 20 g Methyljodid zugegeben, und unter Rühren wird 1 Stde. auf 50° erhitzt (Intensivkühler). Man läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, engt i. Vak. unterhalb 60° ein und behandelt den Rückstand mit 100 ccm Wasser. Nach Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt, mit 60 ccm 1.5proz. Ammoniak in 3 Portionen und danach mit 30 ccm Wasser gewaschen. Nach Trocknen bei 100° (19.1 g) wird in 200 ccm DMF gelöst, mit Aktivkohle behandelt und nach Filtrieren die heiße Lösung langsam mit 870 ccm heißem Wasser bis zur bleibenden Trübung versetzt. Nach mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 17.1 g (80.4%) gelbe Kristalle vom Schmp. 192—193° (Lit.⁹⁾: 187—188°).

5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-benzyloxy-pyrimidin (4): 1.0 g **1** wird in 30 ccm absol. DMF mit 1.9 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 2.4 g Benzylchlorid zunächst 15 Stdn. bei Raumtemp. und dann noch 5 Stdn. bei 80° gerührt. Man engt i. Vak. ein, gibt zweimal Benzol zu und zieht erneut im Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird mit Wasser behandelt, abgesaugt und nach Waschen mit Methanol und Äther bei 100° getrocknet (0.80 g). Aus 50 ccm Wasser und 60 ccm Äthanol 0.63 g (44%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 132—134°.

$C_{13}H_{15}N_5O_3$ (289.3) Ber. C 53.97 H 5.23 N 24.21 Gef. C 54.06 H 5.24 N 24.36

4-Amino-2-dimethylamino-6-benzyloxy-pyrimidin (5): 0.925 g **2**¹⁰⁾ werden mit 2 g Benzylchlorid und 1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 20 ccm absol. DMF 14 Stdn. unter Erwärmen magnetisch gerührt. Nach Einengen i. Vak. wird mit Benzol versetzt, erneut abgezogen, der Rückstand gut mit Wasser ausgewaschen und aus dem Gemisch 30 ccm Benzol/60 ccm Hexan mit Aktivkohle umkristallisiert. Nach Aufbewahren im Tiefkühlfach wird abgesaugt und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.60 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 162—164°.

$C_{13}H_{16}N_4O$ (244.3) Ber. C 63.91 H 6.60 N 22.94 Gef. C 64.49 H 6.22 N 22.59

5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-benzyloxy-pyrimidin (6): 0.10 g **5** werden in 10 ccm Wasser und 5 ccm Eisessig gelöst, auf 60° erwärmt und tropfenweise mit 0.04 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt. Man behandelt die warme Lösung mit Aktivkohle, filtriert und setzt dann nochmals 10 ccm Wasser zu. Nach Abkühlen im Eisschrank wird der Niederschlag gesammelt und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.10 g (90%) rotviolette Nadeln vom Schmp. 164 bis 165°.

$C_{13}H_{15}N_5O_2$ (273.3) Ber. C 57.13 H 5.53 N 25.63 Gef. C 57.19 H 5.73 N 25.49

⁹⁾ F. E. Kempter, H. Rokos und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **103**, 885 (1970).

¹⁰⁾ B. Roth, J. M. Smith und M. E. Hultquist, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2864 (1951).

5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (**8**): 0.50 g *4-Amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin* (**7**)⁹⁾ werden in 10 ccm Wasser suspendiert, mit *Eisessig* in Lösung gebracht und nach Abstumpfen auf pH 4–5 sowie Erwärmen auf 80° tropfenweise mit 0.2 g *Natriumnitrit* in 1.5 ccm Wasser versetzt. Die tief dunkelviolette Lösung erstarrt beim Abkühlen zu einem festen Kristallbrei. Nach Absaugen wird aus 100 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 0.42 g (71%) rotviolette Kristalle vom Schmp. 214° (Zers.).

$C_7H_{11}N_5O_2$ (197.2) Ber. C 42.63 H 5.62 N 35.52 Gef. C 42.73 H 5.54 N 35.27

5-Nitro-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin (**9**)

a) 3.0 g **1** werden mit 14.2 g *Methyljodid* und 3 g wasserfreiem *Kaliumcarbonat* in 25 ccm absol. DMF 12 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man versetzt mit 75 ccm Wasser, kühlt und sammelt dann den abgeschiedenen Niederschlag. Nach Waschen mit Wasser wird bei 100° getrocknet. 2.95 g (92%) **3** vom Schmp. 185–187°.

Das Reaktionsfiltrat wird mit dem Waschwasser vereinigt und i. Vak. zur Trockne eingengt. Den Rückstand kocht man mit 60 ccm *n*-Butanol + 30 ccm Äthanol aus, filtriert und bewahrt über Nacht im Tiefkühlfach auf. Der Niederschlag wird gesammelt (0.35 g) und aus 70 ccm *n*-Butanol umkristallisiert. Ausb. 0.19 g (6%) schwach gelbe Kristalle von **9**, Schmp. 259–260° (Zers.).

b) 5.0 g *5-Nitro-4-amino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin* (**11**) werden in 23 ccm *Dimethylammoniumacetat* 2½ Stdn. auf 160° im Ölbad und dann noch 10 Min. i. Wasserstrahlvak. erhitzt. Man läßt unter Vak. erkalten, versetzt dann mit 20 ccm Wasser und saugt den Niederschlag ab (4.4 g). Aus 880 ccm Äthanol mit Aktivkohle 3.74 g (77%) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 259–260° (Zers.).

$C_7H_{11}N_5O_3$ (213.2) Ber. C 39.43 H 5.20 N 32.85 Gef. C 39.90 H 5.09 N 32.92

5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin (**10**): 1.0 g *5-Nitroso-4-amino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin* (**12**)¹¹⁾ werden mit 8 g *Dimethylamin* in 27 ccm Äthanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Es tritt hierbei ein Farbwechsel von blau nach grün ein. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (0.60 g) und aus 36 ccm Äthanol umkristallisiert. Nach Trocknen bei 100° Ausb. 0.48 g (48%) violettrote Kristalle vom Schmp. 206° (unter Schäumen).

$C_7H_{11}N_5O_2$ (197.2) Ber. C 42.63 H 5.62 N 35.52 Gef. C 42.78 H 5.46 N 35.75

5-Nitro-4-amino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin (**11**): 10 g *4-Amino-2-methylmercapto-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin*¹²⁾ werden in 20 ccm konz. *Schwefelsäure* durch langsame Zugabe gelöst. Man kühlt ab und tropft unter Eiskühlung und Rühren langsam 10 ccm rauchende *Salpetersäure* (*d* 1.5) zu. Anschließend wird noch 30 Min. gerührt, wobei darauf zu achten ist, daß sich die Lösung nicht über 30° erwärmt. Man gießt dann auf 150 g Eis, saugt nach einiger Zeit den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet bei 100° (8.0 g). Aus 160 ccm Methanol mit Aktivkohle 6.4 g (51%) farblose Kristalle vom Schmp. 208°.

$C_6H_8N_4O_3S$ (216.2) Ber. C 33.34 H 3.73 N 25.92 Gef. C 33.36 H 3.78 N 25.78

2.4-Diamino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin (**13**)

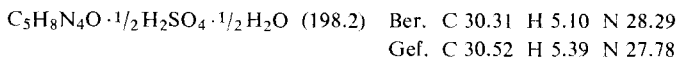
Sulfat: 28.8 g *2.4-Diamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin* (**16**)¹³⁾ werden in 200 ccm 1 *n* *NaOH* gelöst und bei 35° in 45 Min. tropfenweise unter Rühren mit 37.5 ccm *Dimethylsulfat* versetzt.

¹¹⁾ *N. Yanoaka* und *K. Aso*, *Nippon Nogei Kagaku Kaishi* **35**, 280 (1961), *C. A.* **60**, 520 (1964).

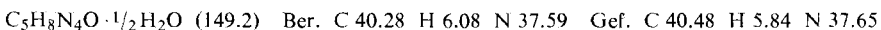
¹²⁾ *C. O. Johns* und *M. B. Hendrix*, *J. biol. Chemistry* **20**, 153 (1915).

¹³⁾ *W. Pfeleiderer* und *R. Lohrmann*, *Chem. Ber.* **94**, 12 (1961).

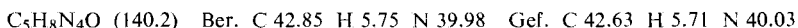
Nach Absinken des pH auf 8--9 tropft man 2*n* NaOH (ca. 50 ccm) in der Weise zu, daß bei diesem pH die Reaktion zu Ende gehen kann. Man rührt noch 3 Stdn. weiter und säuert dann mit 40 ccm 5*n* H₂SO₄ an. Es scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, welcher nach Stehenlassen der Reaktionslösung im Eisschrank gesammelt wird. Aus Wasser 17.5 g (44.5%) farblose Kristalle vom Schmp. 237° (Zers.).



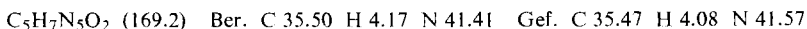
Freie Base: Zur wäßrigen Lösung von 3.0 g des vorstehenden *Sulfats* wird solange *Amberlite IRA-400* Ionenaustauscher (OH-Form) gegeben, bis die Lösung neutral reagiert. Man filtriert ab, engt das Filtrat zur Trockne ein und trocknet bei 100°. Ausb. 2.05 g (92%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 245° (Zers.).



Das wasserfreie Produkt wird durch 8tägiges Trocknen bei 120° i. Vak. über P₄O₁₀ und anschließendes Umkristallisieren aus absol. *n*-Propanol erhalten.

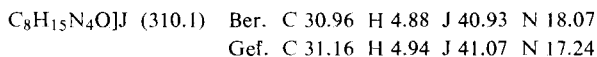


5-Nitroso-2,4-diamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (14): 0.50 g **13**-Sulfat werden in 25 ccm Wasser und 1 ccm *Eisessig* suspendiert und nach Erwärmen auf 50° tropfenweise mit 0.3 g *Natriumnitrit* in wenig Wasser versetzt. Man rührt 15 Min. und saugt dann den roten Niederschlag ab (0.55 g). Aus 500 ccm Wasser 0.39 g (92%) hellrote Kristalle vom Schmp. > 320°.



5-Nitro-2,4-diamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (15)⁶⁾: 1.0 g **13**-Sulfat wird in 3 ccm konz. *Schwefelsäure* in der Kälte gelöst. Unter Rühren und Kühlen im Eisbad tropft man langsam 1 ccm rauchende *Salpetersäure* (*d* 1.5) zu. Nach 30 Min. gießt man auf Eis, neutralisiert mit 5*n* NaOH, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Wasser (0.865 g). Aus 200 ccm Wasser mit Aktivkohle 0.41 g (45%) farblose Kristalle vom Schmp. 343--347° (Zers.) (Lit.⁶⁾: 346--347°, Zers.), chromatographisch mit authent. Material identisch, Misch-Schmp. ohne Depression.

4-Amino-2-dimethylamino-6-oxo-5,5-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyrimidin-jodid (17): 3.08 g **2** werden in 20 ccm absol. DMF mit 2 g wasserfreiem *Kaliumcarbonat* und 15 g *Methyljodid* 21 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man engt dann i. Vak. zur Trockne ein und wiederholt diesen Prozeß nach Zugabe von Benzol noch zweimal. Der teilweise kristallisierende Sirup wird in ca. 30 ccm Aceton aufgenommen und von den ungelösten anorganischen Bestandteilen abgesaugt, das Filtrat i. Vak. weitgehend eingeeengt, mit 10 ccm Äther versetzt und im Tiefkühlfach aufbewahrt. Das abgeschiedene Kaliumjodid wird abgesaugt, mit Äther gewaschen, und die Filtrate werden erneut eingeeengt. Man löst den Rückstand in Aceton und fällt mit *n*-Hexan. Nach Kühlen (--20°) wird der Niederschlag abgesaugt (2.5 g), in 75 ccm *Eisessig* warm gelöst und die Lösung nach teilweisem Abkühlen mit 60 ccm Chloroform versetzt. Nach Aufbewahren im Tiefkühlschrank wird abgesaugt und bei 100° getrocknet. Ausb. 1.95 g (32%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 245--248°.



2-Dimethylamino-4-oxo-3-methyl-3,4-dihydro-pteridin (18): 0.22 g *5-Nitro-* (**9**) bzw. 0.20 g *5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (10) werden in 60 ccm Äthanol/Wasser (1:1) mit *Raney-Nickel*/H₂ bei Raumtemp. in der Schüttel-Ente hydriert. Man saugt vom Katalysator ab und gibt zum Filtrat 0.15 g *Polyglyoxal* in wenig Wasser sowie einige Tropfen *Essigsäure*. Nach 1stdg. Kochen unter Rückfluß wird i. Vak. zur Trockne*

eingengt, der Rückstand mit Chloroform aufgenommen, dann im Rotationsverdampfer abgedampft und der Rückstand i. Hochvak. bei 140° Ölbadtemp. und 10⁻³ Torr sublimiert. Ausb. 0.13 g (63%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 157—159°.

C₉H₁₁N₅O (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.38 H 5.19 N 33.99

2-Dimethylamino-4-oxo-3.6.7-trimethyl-3.4-dihydro-pteridin (19): 0.53 g **9** werden in 40 ccm Äthanol/Wasser (1:1) mit *Raney-Nickel/H₂* in der Schüttel-Ente bei etwa 50° bis zum Stillstand der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, setzt 0.52 g *Biacetyl* und einige Tropfen *Essigsäure* zu, kocht dann 1 Stde. unter Rückfluß, dampft i. Vak. ein, nimmt mit Toluol auf und zieht erneut ab. Der zurückbleibende Sirup wird mit wenig Äther behandelt, wobei Kristallisation eintritt. Nach Stehenlassen im Eisschrank wird abgesaugt (0.54 g) und aus 70 ccm Toluol/hochsiedendem Petroläther (1:1) mit wenig Aluminiumoxid und Aktivkohle umkristallisiert. Nach Stehenlassen im Tiefkühlfach wird abgesaugt und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.325 g (57%) farblose Kristalle vom Schmp. 157—160°.

C₁₁H₁₅N₅O (233.3) Ber. C 56.63 H 6.48 N 30.03 Gef. C 56.62 H 6.33 N 30.02

*2-Dimethylamino-4-methoxy-pteridin (23)*¹⁴⁾: 1.8 g *5-Nitroso-4-amino-2-dimethylamino-6-methoxy-pyrimidin (8)* werden in 100 ccm Äthanol/Wasser (1:1) suspendiert und mit *Raney-Nickel/H₂* in der Schüttel-Ente bei Raumtemp. hydriert. Man saugt nach 24 Stdn. vom Katalysator ab und wäscht mit 10 ccm Äthanol/Wasser nach. Die Reaktionslösung (110 ccm) wird in zwei Teile geteilt und dann sofort weiterverarbeitet. Zu 60 ccm werden 0.75 g *Polyglyoxal*, 40 ccm Äthanol und 3 Tropfen *Eisessig* gegeben und dann 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus 40 ccm Aceton/hochsiedendem Petroläther (1:1) mit Aktivkohle um (0.85 g vom Schmp. 160°). Nach Sublimation i. Hochvak. bei 120—130° Ausb. 0.66 g (67%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 163—164° (Lit.¹⁴⁾: keine Angaben).

C₉H₁₁N₅O (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.54 H 5.67 N 34.32

2-Dimethylamino-4-methoxy-6.7-dimethyl-pteridin (24): Zu den restlichen 50 ccm vorstehender Hydrierlösung gibt man 1 g *Biacetyl*, 30 ccm Äthanol, 2 Tropfen *Eisessig* und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Man engt i. Vak. ein, gibt Aceton zu und zieht das Lösungsmittel erneut ab (Rotationsverdampfer). Der Rückstand wird aus 50 ccm Hexan und 30 ccm hochsiedendem Petroläther mit Aktivkohle umkristallisiert. Man kühlt mit Methanol/Trockeneis und saugt den Niederschlag scharf ab (0.85 g). Nach Sublimation i. Hochvak. bei 125° Ausb. 0.63 g (67%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 147—148°.

C₁₁H₁₅N₅O (233.2) Ber. C 56.63 H 6.48 N 30.03 Gef. C 56.21 H 6.57 N 30.09

¹⁴⁾ M. Viscontini und A. Bobst, *Helv. chim. Acta* **49**, 1815 (1966).