

Wolfgang Pfeleiderer*), Rudolf Mengel**) und Peter Hemmerich

Pteridine, XLIV¹⁾

Über die Synthese und Struktur *N*-8-substituierter Pterine und Lumazine

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

(Eingegangen am 23. März 1971)

Die Synthese von vorwiegend *N*-8-phenylsubstituierten Pterinen wird beschrieben. Die komplexen Strukturverhältnisse der verschiedenen Molekülformen in Abhängigkeit vom pH-Wert werden anhand von UV- und NMR-Spektren sowie pK_a -Werten besprochen. Durch die Isolierung des 3.6-Dimethyl-8-phenyl-7-methylen-7.8-dihydro-pterins (**62**) konnte sichergestellt werden, daß 8-substituierte 6.7-Dimethyl-pteridin-Derivate im alkalischen Bereich nicht unter Ringöffnung sondern unter Deprotonierung an 7-CH₃ reagieren.

Pteridines, XLIV¹⁾

Synthesis and Structure of *N*-8 Substituted Pterins and Lumazines

The synthesis of mainly *N*-8-phenyl substituted pterins is described. The structural complexity of the various molecular species in dependence of the pH value is discussed on the basis of u. v. and n. m. r. spectra as well as pK_a values. Isolation of 3.6-dimethyl-7-methylen-8-phenyl-7.8-dihydropterin (**62**) proved for the first time that 8-substituted 6.7-dimethyl-pteridine derivatives do not react in basic medium with ring opening but with deprotonation at 7-CH₃.

Nach ersten systematischen Untersuchungen an *N*-8-substituierten Pterinen²⁾ haben wir uns jetzt der Synthese der entsprechenden, bislang unbekanntenen 8-Phenyl-Derivate zugewandt. Ausgehend von 4-Chlor-2-amino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**1**) wurden mit Anilin, *p*-Toluidin und *p*-Chlor-anilin in Eisessig bei Gegenwart von etwas konzentrierter Salzsäure die entsprechenden 4-Arylamino-pyrimidine **4**–**6** dargestellt. Es ließen sich hierbei die Angaben von Roy und Mitarbb.³⁾ nicht bestätigen, denn es wurden die gesuchten Reaktionsprodukte in reiner Form mit einem jeweils mehr als 100° höheren Schmelzpunkt gefunden. Setzt man **1** mit einem Überschuß an Anilin bei Abwesenheit von Säure in der Siedehitze um, so wird in Analogie zur Umsetzung des 4-Amino-2-methylmercapto-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidins²⁾ unter

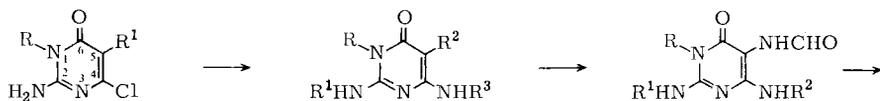
*) Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Universität Konstanz.

**) Teil der Diplomarbeit 1965 und Teil der Dissertation R. Mengel, Universität Stuttgart 1967.

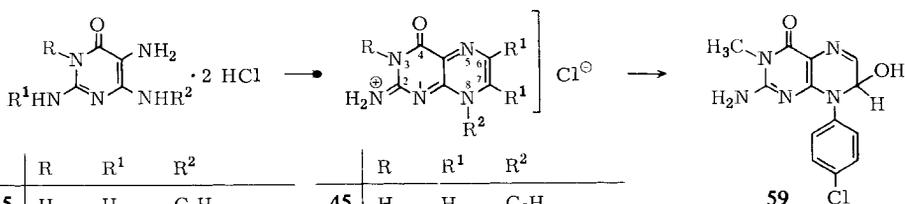
¹⁾ XLIII. Mitteil.: W. Pfeleiderer, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

²⁾ W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **101**, 1072 (1968).

³⁾ D. Roy, S. Ghosh und B. C. Guha, J. org. Chemistry **25**, 1909 (1960).



	R	R ¹		R	R ¹	R ²	R ³		R	R ¹	R ²
1	H	H	4	H	H	H	C ₆ H ₅	24	H	H	C ₆ H ₅
2	H	NO ₂	5	H	H	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	25	H	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
3	CH ₃	NO ₂	6	H	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	26	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
			7	H	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	27	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
			8	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	28	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
			9	H	H	NO	C ₆ H ₅	29	CH ₃	H	C ₆ H ₅
			10	H	H	NO	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	30	CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
			11	H	H	NO	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	31	CH ₃	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
			12	H	C ₆ H ₅	NO	C ₆ H ₅	32	H	H	CH(CH ₃) ₂
			13	H	H	NO	CH ₂ C ₆ H ₅	33	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂
			14	H	H	NO ₂	C ₆ H ₅	34	H	H	H
			15	H	H	NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄				
			16	H	H	NO ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄				
			17	CH ₃	H	NO ₂	C ₆ H ₅				
			18	CH ₃	H	NO ₂	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄				
			19	CH ₃	H	NO ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄				
			20	H	H	NO ₂	CH(CH ₃) ₂				
			21	H	H	NO ₂	C(CH ₃) ₃				
			22	CH ₃	H	NO ₂	CH(CH ₃) ₂				
			23	CH ₃	H	NO ₂	C(CH ₃) ₃				



	R	R ¹	R ²		R	R ¹	R ²
35	H	H	C ₆ H ₅	45	H	H	C ₆ H ₅
36	H	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	46	H	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
37	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	47	H	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
38	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	48	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅
39	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	49	H	CH ₃	C ₆ H ₅
40	CH ₃	H	C ₆ H ₅	50	H	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
41	CH ₃	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	51	H	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
42	CH ₃	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	52	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅
43	H	H	CH(CH ₃) ₂	53	CH ₃	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
44	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	54	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
				55	CH ₃	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄
				56	H	H	CH(CH ₃) ₂
				57	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
				58	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂

59

zweifacher Substitution das 2.4-Dianilino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**7**) erhalten. Erwartungsgemäß lieferten sämtliche Produkte, wie auch das 2-Amino-4-benzylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**8**), in bekannter Reaktion mit salpetriger Säure die entsprechenden 5-Nitroso-Derivate **9–13**, welche sich in erster Linie durch ihre rote Farbe und ihre Schwerlöslichkeit auszeichnen. Die 5-Nitroso-Gruppen wurden mit Zink in konzentrierter Ameisensäure reduziert, um zunächst die oxydationsstabilen 5-Formylamino-Derivate **24–28** zu erhalten.

Dieselben Produkte **24–26** sowie ihre 1-Methyl-Derivate **29–31** konnten auch auf einem zweiten Syntheseweg, ausgehend von den aktivierten 4-Chlor-5-nitro-pyrimidinen **2** und **3** über die entsprechend substituierten 5-Nitro-4-arylamino-pyrimidine **14–19** und deren Zink/Ameisensäure-Reduktionen, dargestellt werden.

Auch die Isopropylamino- und – wie früher gezeigt – die tert.-Butylamino-funktion⁴⁾ ließen sich bei **2** und **3** ohne Schwierigkeiten in die 4-Stellung einführen (**20–23**), wogegen die saure Reduktion nur im Falle der 5-Nitro-4-isopropylamino-pyrimidine **20** und **22** einen analogen Reaktionsverlauf zu den entsprechenden 5-Formylamino-Derivaten **32** und **33** zeigte. Beim 5-Nitro-2-amino-4-tert.-butylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**21**) und seinem 1-Methyl-Derivat (**23**) trat als Folge der Nachbarschaft eines raumerfüllenden Alkylsubstituenten zur Nitrogruppe bei der Reduktion mit Zink/Ameisensäure ein anormales Reaktionsverhalten insofern zutage, als **21** unter Abspaltung der tert.-Butylgruppe zum 2.4-Diamino-5-formylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**34**) führte und bei **23** kein definiertes Reaktionsprodukt gefaßt werden konnte.

Für die Verseifung der Formylgruppe eignet sich in bekannter Weise methanolischer Chlorwasserstoff am besten, da hierbei die 5-Amino-4-substituierten Aminopyrimidine **35–44** in Form ihrer oxydationsstabilen Mono- oder Dihydrochloride anfallen. Sie können für die Kondensationen mit Glyoxal und Diacetyl direkt verwendet werden und liefern die gewünschten 8-substituierten Pterine **45–58** in glatter Reaktion als gut kristallisierende Monohydrochloride. Durch Neutralisation gelingt es, wie an einigen Beispielen gezeigt wird, sowohl die freien Basen der 4.5-Diamino-pyrimidine als auch der Pterine darzustellen.

Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte wieder durch Bestimmung ihrer pK_a -Werte auf spektrophotometrischem Wege⁵⁾ sowie durch Aufnahme der UV- und NMR-Spektren verschiedener Molekül- bzw. Ionenformen (Tab. 1).

Die 8-Aryl-pterine ordnen sich bezüglich ihrer physikalischen Eigenschaften erwartungsgemäß ohne entscheidende Unterschiede in das anhand der 8-alkylsubstituierten Analoga²⁾ entwickelte Bild ein. Der Arylsubstituent bewirkt verständlicherweise eine geringe Abschwächung des basischen Charakters sowohl in der 6.7-H- als auch der 6.7-Dimethyl-Reihe, wobei von den 8-*p*-Chlor-phenyl-Derivaten die größte Beeinflussung des Systems ausgeht. Bei den sauren pK_a -Werten im Bereich von 10–11 handelt es sich um sogenannte Gleichgewichts- pK_a -Werte²⁾, welche sich aus den pK_a -Werten verschiedener gleichzeitig vorliegender Molekülformen im alkalischen pH-Bereich zusammensetzen.

⁴⁾ W. Pfeiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966).

⁵⁾ B. N. Mattoo, Trans. Faraday Soc. **54**, 19 (1958).

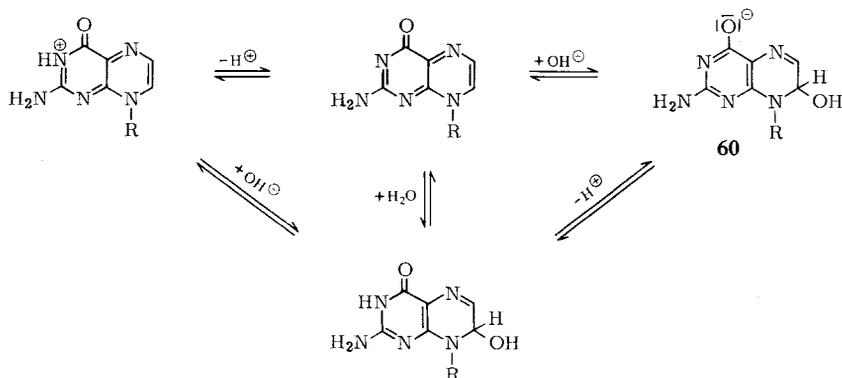
Tab. 1. Physikalische Konstanten von 8-substituierten Pterinen

-pterin	pK-Werte in Wasser (20°)	UV-Absorptionsspektren				lg ϵ_{\max}	pH	Mole- külarf *)	
		λ_{\max} (m μ)							
8-Phenyl-	(45)	4.73 \pm 0.01	265	[277]**)	400	4.21	[4.11]	4.08	+
		9.99 \pm 0.05	236	268	314	4.18	4.18	3.84	0
			262	[280]	315	4.30	[4.13]	4.03	14.0
8-p-Tolyl-	(46)	4.80 \pm 0.01	265	[277]	402	4.16	[4.08]	4.06	+
		10.06 \pm 0.06	268	268	316	4.17	4.17	3.77	0
			262	[280]	315	4.29	[4.14]	4.02	14.0
8-[p-Chlor-phenyl]-	(47)	4.35 \pm 0.01	266	[278]	402	4.22	[4.11]	4.08	+
		10.16 \pm 0.05	236	268	314	4.18	4.18	3.97	0
			242	[280]	316	4.19	4.27	4.03	13.0
8-Benzyl-	(48)	5.42 \pm 0.01	262	[280]	392	4.18	[4.06]	4.06	+
			266	283	313	4.30	4.30	3.58	0
			240			4.35	4.00	3.99	14.0
6,7-Dimethyl-8-phenyl-	(49)	5.60 \pm 0.02	262	281	402	4.10	4.15	4.18	+
		10.69 \pm 0.03	269	314	417	4.18	4.18	3.79	0
			227	[282]	301	[308]	376	4.37	[4.19]
6,7-Dimethyl-8-p-tolyl-	(50)	5.66 \pm 0.01	259	285	402	4.11	4.13	4.18	+
		10.76 \pm 0.05	269	314	415	4.17	4.17	3.63	0
			228	[282]	300	[306]	377	4.37	[4.14]
6,7-Dimethyl-8-[p-chlor-phenyl]-	(51)	5.32 \pm 0.03	261	282	404	4.13	4.11	4.17	+
		10.35 \pm 0.03	260	260	312	4.23	4.23	3.96	0
			219	[285]	299	376	4.53	[4.19]	3.89
6,7-Dimethyl-8-benzyl-	(52)	5.94 \pm 0.01	259	276	401	4.09	4.11	4.11	+
		10.90 \pm 0.05	269	314	416	4.22	4.22	3.57	0
			226	[274]	300	307	370	4.39	[4.00]
3-Methyl-8-[p-chlor-phenyl]-	(53)	4.60 \pm 0.06	268	[305]	405	4.27		[3.33]	+
			237	[268]	312	4.19	[4.07]	3.97	0

3.6.7-Trimethyl-8-phenyl- (54)	6.30 ± 0.07	238	264	[282]	311	405	4.26	[4.01]	4.30	4.11	4.0	+
						373	4.31			3.79	9.0	0
3.6.7-Trimethyl-8- <i>p</i> -tolyl- (55)	6.65 ± 0.05	238	263	[282]	310	405	4.25	[4.05]	4.24	4.14	4.0	+
						375	4.33	[4.09]		3.56	10.0	0
8-Isopropyl- (56)	5.29 ± 0.02 13.38 ± 0.1	237	261 265	276	320	390 402	4.18 4.29	4.06	3.46	4.03	3.0 8.0	+
				284	308		4.29	3.92	3.95	4.00	2π NaOH	-
6.7-Dimethyl-8-isopropyl- (57)	6.00 ± 0.03 12.30 ± 0.1	230	253 270	287	315	400 415	4.02 4.30	4.06	3.43	4.06	3.0 9.0	+
					306	371	4.27		4.13	3.83	14.0	-
3-Methyl-8-isopropyl- (58)	8.70 ± 0.05	241	262	[278]	307	395	4.27	[3.96]	3.91	4.01	5.0	+
					281		4.33	4.03		11.0	11.0	0
7-Hydroxy-3.6.7-trimethyl-8-phenyl-7.8-dihydro- (61)		233	280	310			4.11	4.08	4.11		11.0	0
3.6-Dimethyl-8-phenyl-7-methylen-7.8-dihydro- (62)		242	[303]	311	375		4.36	[4.27]	4.33	3.73	CH ₃ OH	0
							4.35	[3.88]		4.20	CH ₃ OH	0
7-Hydroxy-3.8-dimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro- (66)		250	[286]	366								
2-Methylamino-8-methyl-6.7-diphenyl- (67)	5.55 ± 0.09 12.50 ± 0.09	252	282 287	298	298	427 435		[4.28]	4.33	4.22	1.0 7.0	+
						365	4.31	4.41		4.19	14.0	0
								[3.88]		4.13		-

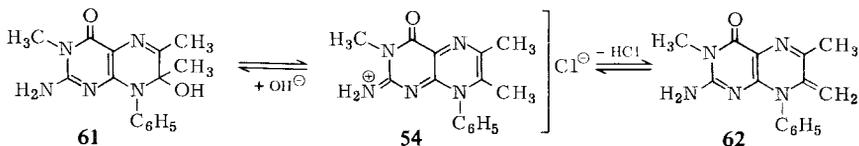
*^o + = Kation; 0 = Neutralmolekül; - = Anion. **^o [] = Schulter.

Die 8-substituierten 6,7-H-Pterine **45**–**48** und **56** liegen bei hohem pH wiederum als Anionen der kovalenten Hydrate (**60**) vor, denn ihre UV-Spektren entsprechen infolge nucleophiler Addition eines Hydroxyl-Ions in Position 7 denen des 7,8-Dihydropterins⁴⁾.



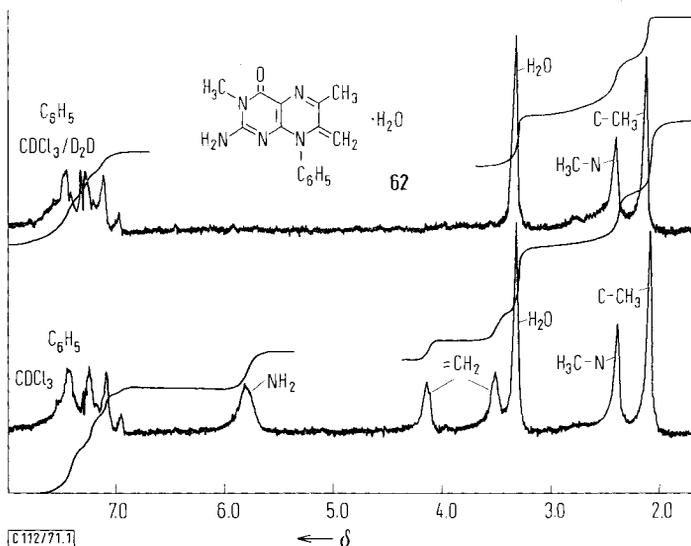
Der im Vergleich zum 3,8-Dimethyl-pterin²⁾ um mehr als 3 pK_a-Einheiten tiefer liegende pK_a-Wert von **53** muß in der Weise interpretiert werden, daß hier das wasserfreie Kation fast ausschließlich mit dem hydratisierten Neutralmolekül **59**, welches auch in Substanz isoliert wurde, im Gleichgewicht steht.

Bei den strukturhomologen 8-substituierten 6,7-Dimethyl-pterinen geben sich die Anionen wieder durch die zusätzliche langwellige Absorptionsbande zwischen 370 und 380 m μ zu erkennen. Die frühere Erklärung dieser spektralen Eigenart durch eine reversible Ringöffnung²⁾ muß, und dies gilt in gleicher Weise auch für die analogen Lumazin-Derivate⁶⁾, nunmehr auf Grund NMR-spektroskopischer Untersuchungen zugunsten einer exocyclischen Methylenstruktur revidiert werden. Im Falle des 3,6,7-Trimethyl-8-phenyl-pterin-hydrochlorids (**54**) gelang es uns nämlich, durch Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat das 3,6-Dimethyl-8-phenyl-7-methylen-pterin (**62**)



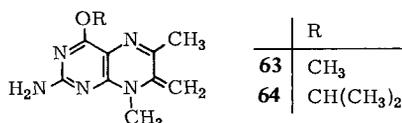
zu isolieren. Da die Substanz mit einem Mol Wasser kristallisiert, wäre auch eine kovalente Hydratform (**61**) als Struktur denkbar. Das NMR-Spektrum in Deuteriochloroform spricht aber eindeutig dafür, daß (zumindest in nicht-wässriger Lösung) Struktur **62** vorliegt, da bei δ 3.5 und 4.12 zwei als Dublett angedeutete Signale von je einem Proton eine Methylengruppe beweisen. Durch Zugabe von D₂O lassen sich erwartungsgemäß die Methylen- und die Aminprotonen (δ 5.8) austauschen (Abbild. 1).

⁶⁾ W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. **99**, 3503 (1966).



Abbild. 1. 60-MHz-NMR-Spektrum des 3,6-Dimethyl-8-phenyl-7-methylen-7,8-dihydropteridin-hydrats (**62**) in Deuteriochloroform, und nach Austausch mit D₂O (TMS als interner Standard)

In gleicher Weise müssen auch die früher²⁾ als 2-Imino-4-alkoxy-6,7,8-trimethylpteridine formulierten Verbindungen aufgrund ihrer NMR-Spektren nunmehr in der „tautomeren“ 2-Amino-7-methylen-Struktur **63** bzw. **64** wiedergegeben werden (Tab. 2). Hier weist sich die Methylenfunktion in DMSO-d₆ in zwei deutlichen Dubletts mit einem Unterschied der chemischen Verschiebung von 0,18 ppm aus (Abbild. 2). Der ungewöhnlich hohe Unterschied von 0,62 ppm bei **62** geht auf die starke Beeinflussung des einen Protons durch die benachbarte Phenylgruppe zurück.



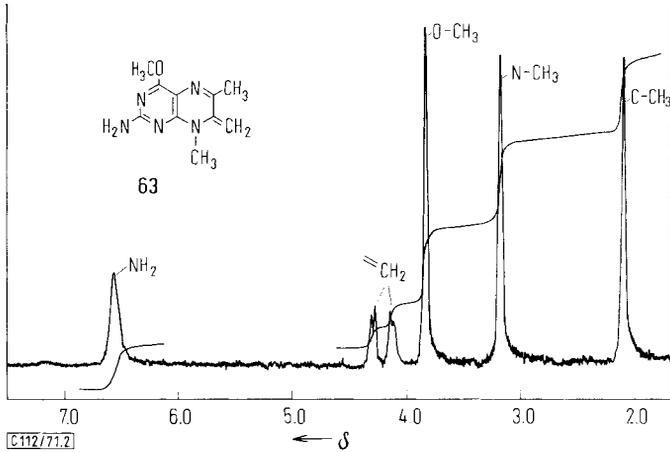
Tab. 2. 60-MHz-NMR-Spektren (δ -Werte) von 7-Methylen-pteridinen in CDCl₃ und DMSO-d₆ gegen TMS als internem Standard

NH ₂ (2)	=CH ₂ (2)	O-CH ₃ (3)	OCH(CH ₃) ₂ (1)	N-CH ₃ (3)	6-CH ₃ (3)	OCH(CH ₃) ₂ (6)	C ₆ H ₅ (5)	Lösungs- mittel
62	5.80 4.12 d + 3.5 d			2.31	2.08		7.0-7.6 m	CDCl ₃
63	6.58 4.30 d + 4.12 d	3.83		3.17	2.09			DMSO-d ₆
64	6.50 4.30 d + 4.12 d		5.32 sep	3.20	2.12	1.30 d		CDCl ₃

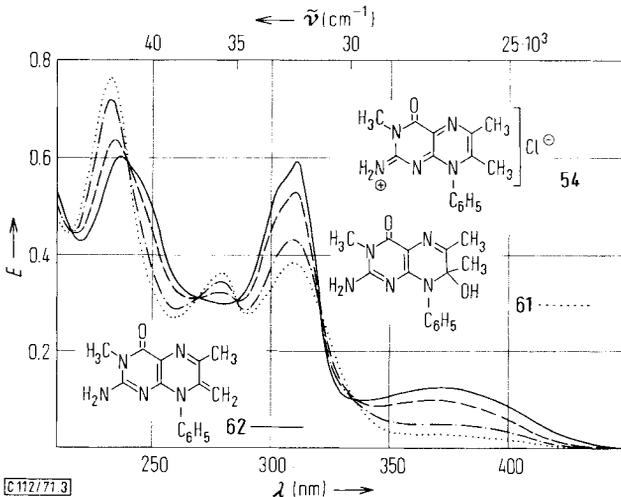
d = Dublett; sep = Septett; m = Multipllett.

() = Zahl der Protonen.

Die komplexen Strukturverhältnisse lassen sich auch mit Hilfe der UV-Spektroskopie klären. Mischt man nämlich **54** mit einer Pufferlösung von pH 11 sehr rasch und bestimmt das UV-Spektrum nach ca. 1 Sekunde so findet man ein echtes 7,8-Dihydropteridin-Spektrum mit der langwelligsten Absorptionsbande bei 310 m μ (Abbild. 3).



Abbild. 2. 60-MHz-NMR-Spektrum (DMSO- d_6) des 2-Amino-4-methoxy-6.8-dimethyl-7-methylen-7.8-dihydro-pteridins (**63**)

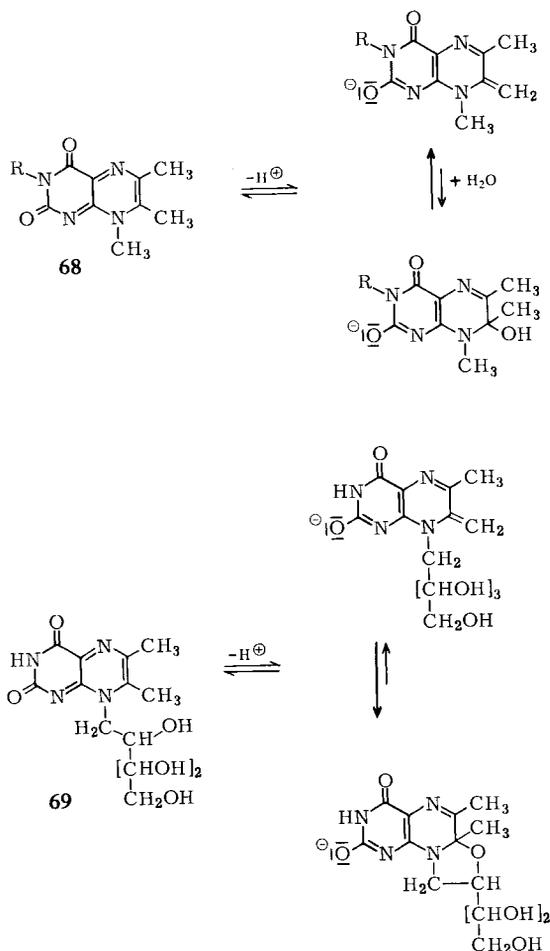


Abbild. 3. Zeitliche Veränderung des UV-Spektrums von 3.6.7-Trimethyl-8-phenyl-pterinhydrochlorid (**54**) bei pH 11; $\cdots\cdots$ nach 1 Min., $-\cdot-\cdot-$ nach 3 Min., $----$ nach 10 Min., $————$ nach 30 Min.

Da die langwelligen Banden des chinoiden Pterins **54** bei 405 $m\mu$ und der Methylenform **62** bei 373 $m\mu$ fehlen, ist sicher, daß sich im alkalischen Bereich zunächst in einer sehr schnellen nucleophilen Additionsreaktion das kovalente Hydrat 7-Hydroxy-3.6.7-trimethyl-8-phenyl-7.8-dihydro-pterin (**61**) bildet. Es steht im Gleichgewicht mit dem Kation **54**, aus dem in einem langsameren Schritt die Ablösung eines Protons der 7-Methylgruppe zu **62** erfolgt. Die zeitliche Veränderung des UV-Spektrums bei pH 11 und Raumtemperatur ist in Abbild. 3 wiedergegeben und zeigt, daß nach etwa 30 Min. der Endwert erreicht ist.

cleophilem Angriff der Hydroxyl-Ionen auf die 4-Oxofunktion, Ringöffnung und nachfolgender Cyclisierung zum 2-Methylamino-8-methyl-6.7-diphenyl-pterin (**67**) abläuft.

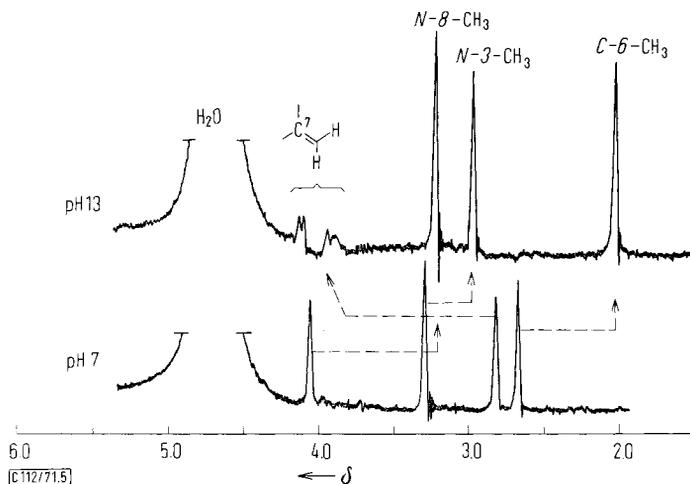
Es gilt also allgemein für 8-Alkyl-Derivate des Pterins wie des Lumazins, daß die CH-Acidität 7-ständiger Methylgruppen mindestens von derselben Größenordnung ist wie die Acidität mobiler Protonen aus dem Pyrimidinteil der Moleküle. Hierauf ist auch der von *Beach* und *Plaut*¹⁰⁾ kürzlich beschriebene selektive H/D-Austausch der 7-CH₃-Gruppe eines 6.7-Dimethyl-8-ribityl-lumazins zurückzuführen. Unsere Resultate erfordern allerdings eine Neuinterpretation der von diesen Autoren publizierten NMR-Daten:



Beim Übergang von neutralem zu natronalkalischem Milieu finden *Beach* und *Plaut* eine drastische selektive und reversible Verschiebung der 7-Methylgruppe, und zwar für 6.7.8-Trimethyl-lumazin (**68**, R = H)⁶⁾ von δ 2.87 nach δ 3.65 (TMS), und für das

¹⁰⁾ R. L. Beach und G. W. E. Plaut, *Biochemistry* **9**, 760 (1970).

8-Ribityl-Analoge (**69**) in entgegengesetzter Richtung von δ 2.87 nach δ 1.37. Zugleich erscheint das bei pH 7 sehr scharfe Methylsignal wesentlich verbreitert, beziehungsweise aufgespalten. Aus dem Ausmaß der Verschiebung wie der Aufspaltung folgt, daß in beiden Fällen völlig verschiedene 7-ständige Gruppen vorliegen müssen und daß in keinem Fall mehr eine direkt aromatisch oder mit einem CO-Chromophor verknüpfte Methylgruppe vorhanden sein kann.



Abbild. 5. 60-MHz-NMR-Spektren von 3.6.7.8-Tetramethyl-lumazin (**68**, $R = CH_3$) bei pH 7 und pH 13 (TMS innerer Standard)

Wir haben diese NMR-Spektren mit dem besser löslichen 3.6.7.8-Tetramethyl-lumazin⁶⁾ (**68**, $R = CH_3$) nachgearbeitet und finden in 0.2 *n* Kalilauge das in Abbild. 5 wiedergegebene Spektrum, welches den 7-ständigen Substituenten klar als ein Doppeldublett zweier nichtäquivalenter, schwach miteinander koppelnder Methylenprotonen ausweist. Die chemischen Verschiebungen um δ 4.0 stimmen gut mit dem Wert von *Beach* und *Plaut* für das in 3-Stellung nicht substituierte Analog (δ 3.65) überein. Die im 3-unsubstituierten Vertreter weniger ausgeprägte Nichtäquivalenz der CH_2 -7-Protonen ist dabei Ausdruck einer höheren Symmetrie der Elektronenverteilung im Pyrimidinteil des Moleküls.

Danach läßt sich das entgegengesetzte Verhalten des 8-Ribityl-Derivates sehr einfach in dem Sinne interpretieren, daß hier nun Seitenketten-Einwirkung im Sinne von **69** mit Ausbildung eines entropiebegünstigten cyclischen Äthers vorliegt, welche der 7- CH_3 -Gruppe aliphatischen Charakter und damit δ 1.37 zuweist. Die Verbreiterung des Signals ist dadurch zu verstehen, daß sich in Position 7 nun ein chirales C-Zentrum ausbildet, welches zu einem Diastereoisomerengemisch führt infolge der schon vorgegebenen Asymmetrie der Ribitylgruppe.

Unser Dank gilt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und Herrn Professor Dr. *H. Brederick* für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Dipl.-Chem. *R. Eisele* für die Erstellung von NMR-Spektren sowie den chem.-techn. Assistentinnen Fräulein *K. Kirchner* für geschickte experimentelle Hilfe und Frau *M. Bischler* für die Bestimmung von physikalischen Daten.

Beschreibung der Versuche

2-Amino-4-anilino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (4): 50.0 g *4-Chlor-2-amino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin*¹¹⁾ (1) werden mit 32.1 g *Anilin* in 520 ccm *Eisessig* und 7 ccm *konz. Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle und saugt gleichzeitig von wenig braunem Niederschlag ab. Nach einigem Stehenlassen wird abgesaugt und in 500 ccm Wasser in der Hitze mit *Ammoniak* neutralisiert. Nach Abkühlen und Aufbewahren im Eisschrank erhält man 34 g (49%) farblose Kristalle vom Schmp. 256–258°, für die Weiterverarbeitung genügend rein. 1.0 g ergeben aus 140 ccm Wasser 0.8 g (39%) Nadeln vom Schmp. 259°.

$C_{10}H_{10}N_4O$ (202.2) Ber. C 59.39 H 4.98 N 27.71 Gef. C 59.78 H 4.94 N 27.70

2-Amino-4-p-toluidino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (5): 2.9 g **1** werden mit 2.15 g *p-Toluidin* in 30 ccm *Eisessig* und 1.2 ccm *konz. Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt von wenig schmierigem Niederschlag ab und neutralisiert das Filtrat mit *konz. Ammoniak*. Der farblose Niederschlag (1.8 g) wird aus 100 ccm Äthanol/Wasser (3 : 2, Aktivkohle) umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (23.2%) vom Schmp. 265°.

$C_{11}H_{12}N_4O$ (216.2) Ber. C 61.09 H 5.59 N 25.91 Gef. C 61.21 H 5.56 N 26.17

2-Amino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (6): 2.9 g **1** und 2.6 g *p-Chlor-anilin* werden in 30 ccm *Eisessig* und 0.4 ccm *konz. Salzsäure* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 30 Min. tritt Trübung auf, es bildet sich ein Niederschlag. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab (3.4 g), löst ihn heiß in 100 ccm Äthanol/Wasser (2 : 3, Aktivkohle) und neutralisiert mit *konz. Ammoniak*. Nach Abkühlen wird gesammelt (2.5 g) und aus 125 ccm Äthanol/Wasser (3 : 2) umkristallisiert. Ausb. 1.75 g (37%) farblose Kristalle vom Schmp. 295°.

$C_{10}H_9ClN_4O$ (236.7) Ber. C 50.77 H 4.26 N 23.68 Gef. C 51.40 H 4.01 N 23.60

*2.4-Dianilino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin*³⁾ (7): 9.5 g **1** werden mit 24 ccm *Anilin* 1 Stde. im Ölbad auf 185° erhitzt. In der Siedehitze tritt Auflösung ein. Man läßt abkühlen, setzt 150 ccm Methanol zu, wodurch der gallertige Niederschlag kristallisiert (9.5 g); aus 400 ccm Äthanol (Aktivkohle) Ausb. 6.1 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 217–218° (Lit.³⁾: 214°).

$C_{16}H_{14}N_4O$ (277.3) Ber. C 69.05 H 5.07 N 20.13 Gef. C 68.90 H 5.11 N 20.43

2-Amino-4-benzylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin^{12, 13)} (8): 50.0 g **1** werden mit 100 ccm frisch dest. *Benzylamin* 3 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt. Man läßt die klare Lösung abkühlen, setzt 160 ccm Äthanol zu, kocht auf und säuert mit *Essigsäure* an. Der dicke Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet (59 g). Aus Äthanol (Aktivkohle) 42.6 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. 218–220° (Lit.¹²⁾: 223°). Mit authentischem Material chromatographisch identisch.

¹¹⁾ *H. S. Forrest, R. Hull, H. J. Rodda* und *A. R. Todd*, J. chem. Soc. [London] **1951**, 3.

¹²⁾ *W. Noell* und *R. Robins*, J. med. pharmac. Chem. **5**, 558 (1962).

¹³⁾ *W. V. Curran* und *R. B. Angier*, J. org. Chemistry **28**, 2672 (1963).

5-Nitroso-2-amino-4-anilino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**9**): 13.5 g **4**, in 750 ccm Wasser und 100 ccm Äthanol unter Zugabe von 15 ccm 5 *n* NaOH unter Erwärmen gelöst, setzt man 4 g Natriumnitrit zu, kocht auf und säuert heiß mit Essigsäure an. Der rostbraune Niederschlag wird heiß abgesaugt, gut gewaschen und bei 100° getrocknet (13.0 g). Aus 400 ccm Dimethylformamid (Aktivkohle) 10.5 g (68%) rotbraune Kristalle vom Schmp. 294° (Zers.).

C₁₀H₉N₅O₂ (231.2) Ber. C 51.94 H 3.92 N 30.29 Gef. C 51.87 H 3.97 N 30.56

5-Nitroso-2-amino-4-p-toluidino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**10**): 1.0 g **5**, in 50 ccm Wasser, 5 ccm Äthanol und 10 ccm 5 *n* NaOH heiß gelöst, setzt man 0.4 g Natriumnitrit in wenig Wasser zu und säuert die heiße Lösung mit Essigsäure an. Der rotbraune Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit heißem Wasser und Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (1.1 g). Aus 40 ccm DMF (Aktivkohle) 0.77 g (62%) orangefarbene Kristalle vom Schmp. 305–306° (Zers.).

C₁₁H₁₁N₅O₂ (245.2) Ber. C 53.87 H 4.52 N 28.56 Gef. C 54.46 H 4.57 N 28.38

5-Nitroso-2-amino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**11**): Aus 31.0 g **6** in 650 ccm Wasser, 100 ccm Äthanol und 100 ccm 1.5 *n* NaOH sowie 12.0 g Natriumnitrit in 20 ccm Wasser. Der mit 50 ccm Eisessig in der Siedehitze abgeschiedene rotbraune Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit heißem Wasser und Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet (33 g). Aus der 50fachen Menge DMF (Aktivkohle) 24.6 g (71%) gelbrote Kristalle vom Schmp. ab 310° (Zers.).

C₁₀H₈ClN₅O₂ (265.7) Ber. C 45.22 H 3.04 N 26.37 Gef. C 45.62 H 3.14 N 25.83

5-Nitroso-2,4-dianilino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**12**): Der Suspension von 26.7 g **7** in 600 ccm Wasser und 100 ccm Äthanol wird nach Erhitzen 5 *n* NaOH bis zur klaren Lösung zugesetzt. Man gibt 10.4 g Natriumnitrit zu und säuert in der Siedehitze mit Eisessig an. Der rotbraune Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit Wasser und Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet (25 g). Aus 950 ccm DMF (Aktivkohle) 15.1 g (52%) rote Kristalle vom Schmp. 285–287° (Zers.).

C₁₆H₁₃N₅O₂ (307.3) Ber. C 62.53 H 4.26 N 22.79 Gef. C 61.92 H 4.26 N 22.63

5-Nitroso-2-amino-4-benzylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**13**): Zu 52.0 g **8**, in 1 l Wasser und 250 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt, gibt man soviel 5 *n* NaOH, bis klare Lösung eintritt. Nach Zugabe von 18.0 g Natriumnitrit wird unter Rühren in der Siedehitze mit Eisessig angesäuert. Der hellrote Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit heißem Wasser und Methanol gewaschen und bei 100° getrocknet (44.6 g). Aus 1.5 l DMF (Aktivkohle) 32.1 g (54%) rote Kristalle vom Schmp. 289° (Zers.).

C₁₁H₁₁N₅O₂ (245.2) Ber. C 53.87 H 4.52 N 28.56 Gef. C 53.77 H 4.51 N 28.71

*5-Nitro-2-amino-4-anilino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin*¹⁴⁾ (**14**): Die heiße Lösung von 18.0 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin*¹⁵⁾ (**2**) in 1.5 l Äthanol wird mit 30 ccm Anilin versetzt und dann 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird heiß abgesaugt (15 g) und liefert aus 150 ccm DMF 9.2 g (39%) hellgelbliche Kristalle vom Schmp. 328° (Zers.) (Lit.¹⁵⁾: 345–348° (Zers.).

C₁₀H₉N₅O₃ (247.2) Ber. C 48.58 H 3.65 N 28.33 Gef. C 48.84 H 3.84 N 28.59

5-Nitro-2-amino-4-p-toluidino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**15**): Die heiße Lösung von 8.0 g **2** in 900 ccm Äthanol wird mit 10.0 g *p*-Toluidin versetzt und 1 Stde. unter Rückfluß gekocht.

¹⁴⁾ R. Lohrmann und H. S. Forrest, J. chem. Soc. [London] 1964, 460.

¹⁵⁾ W. Pfeleiderer und H. Walter, Liebigs Ann. Chem. 677, 113 (1964).

Der Niederschlag (9.4 g) ergibt aus 250 ccm DMF 6.8 g (62%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 300° (Braunfärbung).

$C_{11}H_{11}N_5O_3$ (261.2) Ber. C 50.57 H 4.24 N 26.81 Gef. C 50.40 H 4.28 N 26.59

5-Nitro-2-amino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**16**): Zur heißen Lösung von 6.0 g **2** in 800 ccm Äthanol gibt man 7.7 g *p*-Chlor-anilin in 40 ccm Äthanol zu und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Der Niederschlag wird abgesaugt (7.3 g) und aus 200 ccm DMF in der Weise umkristallisiert, daß in der Hitze bis zur bleibenden Trübung Wasser zugetropft wird. Ausb. 4.8 g (54%) gelbliche Kristalle vom Schmp. ab 320° (Zers.).

$C_{10}H_8ClN_5O_3$ (281.6) Ber. C 42.65 H 2.85 Cl 12.57 N 24.87
Gef. C 42.41 H 3.02 Cl 12.72 N 24.63

*5-Nitro-2-amino-4-anilino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin*¹⁶⁾ (**17**): Zur Lösung von 10.0 g *4-Chlor-5-nitro-2-amino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin*¹⁵⁾ (**3**) in 450 ccm Äthanol werden 14 ccm Anilin zugegeben und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der farblose Niederschlag wird heiß abgesaugt, gewaschen und bei 100° getrocknet. Das Produkt ist für die Weiterverarbeitung rein genug. Ausb. 9.8 g (77%), Schmp. 292° (Zers.) (Lit.¹⁶⁾: 292–294° (Zers.). Mit authentischem Material chromatographisch identisch.

5-Nitro-2-amino-4-p-toluidino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**18**): 8.0 g **3** werden in 300 ccm Äthanol zum Sieden erhitzt, 10.0 g *p*-Toluidin zugesetzt und 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen saugt man die gelblich glitzernden Kristalle ab (9 g vom Schmp. 297°); aus 300 ccm DMF/600 ccm Äthanol (Aktivkohle) Ausb. 5.4 g (46%) gelbliches **18** vom Schmp. 297°.

$C_{12}H_{13}N_5O_3$ (275.3) Ber. C 52.36 H 4.76 N 25.45 Gef. C 52.50 H 4.67 N 25.79

5-Nitro-2-amino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**19**): Zur Suspension von 14.5 g **3** in 680 ccm Äthanol werden 28.0 g *p*-Chlor-anilin gegeben und 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die gelben, glitzernden Kristalle werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet (16 g). Aus 350 ccm DMF/350 ccm Äthanol Ausb. 11.5 g (53%) vom Schmp. 306–307°.

$C_{11}H_{10}ClN_5O_3$ (295.7) Ber. C 44.68 H 3.42 N 23.69 Gef. C 44.85 H 3.29 N 23.45

5-Nitro-2-amino-4-isopropylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**20**): Zur Suspension von 15.0 g **2** in 100 ccm Methanol fügt man 9.3 g *Isopropylamin* und kocht im Wasserbad 15 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (14.1 g); aus 200 ccm DMF/Methanol (1:1) 9.0 g (52%) farblose Kristalle vom Schmp. ab 300° (Braunfärbung und Zers.).

$C_7H_{11}N_5O_3$ (213.2) Ber. C 39.43 H 5.20 N 32.85 Gef. C 39.48 H 5.14 N 32.62

*5-Nitro-2-amino-4-tert.-butylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin*⁴⁾ (**21**): Der Suspension von 6.4 g **2** in 50 ccm Methanol werden 5.0 g *tert.-Butylamin* zugesetzt, dann wird 4½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, behandelt den Rückstand mit 40 ccm Wasser und saugt den Niederschlag ab (3 g); aus 150 ccm DMF/Wasser (1:1) 2.5 g (33%) farblose Kristalle vom Schmp. >350° (Lit.⁴⁾: >360°).

$C_8H_{13}N_5O_3$ (227.3) Ber. C 42.29 H 5.77 N 30.87 Gef. C 42.47 H 5.71 N 30.50

5-Nitro-2-amino-4-isopropylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin-hydrat (**22**): 2.04 g **3**, in 100 ccm Methanol suspendiert, werden 1.1 g *Isopropylamin* zugesetzt, und dann wird 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert von einer Trübung ab und engt

¹⁶⁾ E. Bühler und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **99**, 2997 (1966).

das Filtrat i. Vak. ein. Der halbfeste Rückstand wird beim Stehenlassen im Eisschrank über Nacht kristallin. Man digeriert mit wenig kaltem Wasser, saugt ab und kristallisiert den Rückstand aus 60 ccm Wasser um: 1.5 g (74%) farbloses **22** vom Schmp. 189–194°.

$C_8H_{13}N_5O_3 \cdot H_2O$ (245.2) Ber. C 39.18 H 5.77 N 28.56 Gef. C 39.65 H 5.98 N 28.90

*5-Nitro-2-amino-4-tert.-butylamino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin-hydrat*⁴⁾ (**23**): Wie vorstehend aus 13.0 g **3** in 100 ccm Methanol mit 9.5 g *tert.-Butylamin* bei 22 stdgm. Sieden. Aus 800 ccm Wasser 8.6 g (57%) blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 234–237° (Sintern zwischen 130 und 140°; danach erneutes Festwerden).

$C_9H_{15}N_5O_3 \cdot H_2O$ (259.5) Ber. C 41.69 H 6.61 N 27.01 Gef. C 41.90 H 6.26 N 27.14

2-Amino-4-anilino-5-formylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin-hydrat (**24**)

a) Zur siedenden Suspension von 13.0 g **9** in 350 ccm *Ameisensäure* gibt man sehr langsam in kleinen Portionen unter Rühren 19 g *Zinkstaub*. Nach beendeter Reaktion, welche sich in einem Farbwechsel von Rot nach Grau kundtut, wird noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Man behandelt mit 300 ccm Methanol, saugt den Niederschlag ab und trocknet bei 100° (11 g). Aus 750 ccm Wasser/500 ccm Äthanol 8.4 g (58%) farblose Kristalle vom Schmp. 252° (ab 254° erneutes Festwerden).

$C_{11}H_{11}N_5O_2 \cdot H_2O$ (263.3) Ber. C 50.18 H 4.98 N 26.61 Gef. C 50.22 H 4.51 N 26.78

b) 14.0 g **14** werden in 350 ccm *Ameisensäure* zum Sieden erhitzt und dann portionenweise mit 35 g *Zinkstaub* versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 60 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, filtriert vom Ungelösten und engt das Filtrat zur Trockne ein. Behandeln des Rückstandes mit Methanol, Absaugen und Umkristallisieren aus Wasser/Äthanol liefern 11.0 g (79%) farblose Kristalle vom Schmp. 252°. Chromatographisch mit vorstehender Substanz identisch.

2-Amino-4-p-toluidino-5-formylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin-hydrat (**25**)

a) 7.5 g **10** werden in 200 ccm *Ameisensäure* mit 11 g *Zinkstaub* wie vorstehend reduziert. Der beim Eintrotieren erhaltene Rückstand wird mit 300 ccm Methanol behandelt und nach Absaugen (5.8 g) aus 400 ccm Wasser/200 ccm Äthanol umkristallisiert: 4.7 g (58%) farbloses **25** vom Schmp. 252–254°.

b) 8.7 g **15** werden analog **24**, b), in 400 ccm *Ameisensäure* mit 27 g *Zinkstaub* reduziert. Der mit Methanol behandelte Rückstand (6 g) ergibt aus 100 ccm DMF/80 ccm Wasser 3.0 g (35%) farblose Kristalle vom Schmp. 256–260°.

$C_{12}H_{13}N_5O_2 \cdot H_2O$ (277.2) Ber. C 51.98 H 5.45 N 25.26 Gef. C 51.82 H 5.27 N 25.24

2-Amino-4-[p-chlor-anilino]-5-formylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**26**)

a) 21.0 g **11** werden in 500 ccm *Ameisensäure* mit 30 g *Zinkstaub* reduziert. Der einrotierte Rückstand wird mit Methanol behandelt; der Niederschlag (14.3 g) ergibt aus 3l Äthanol/1l Wasser 9.5 g (43%) farblose Kristalle vom Schmp. >350°.

b) 6.6 g **16** ergeben wie vorstehend in 330 ccm *Ameisensäure* mit 20 g *Zinkstaub* reduziert aus dem Rückstand (3.5 g) mit 60 ccm DMF/12 ccm Wasser 2.5 g (39%) farblose Kristalle vom Schmp. >350°.

$C_{11}H_{10}ClN_5O_2$ (279.7) Ber. C 47.23 H 3.60 Cl 12.69 N 25.04
Gef. C 47.52 H 3.82 Cl 12.70 N 24.70

2.4-Dianilino-5-formylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin (**27**): 3.4 g **12** werden analog in 80 ccm *Ameisensäure* mit 5 g *Zinkstaub* reduziert. Nach Absaugen des Zinkformiats und

überschüssigen Zinks wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Methanol behandelt und dann der Niederschlag (2.7 g) aus 60 ccm DMF/50 ccm Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (61%) farbloses **27**, das sich ab 280° zersetzt.

$C_{17}H_{15}N_5O_2$ (321.3) Ber. C 63.54 H 4.70 N 21.80 Gef. C 63.61 H 5.02 N 21.59

*2-Amino-4-benzylamino-5-formylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin*¹²⁾ (**28**): Das aus 6.0 g **13** in 125 ccm *Ameisensäure* mit 9 g *Zinkstaub* erhaltene Rohprodukt (4.3 g) liefert aus 250 ccm Wasser (Aktivkohle) 3.2 g (50%) farblose Kristalle vom Schmp. 237–238° (Lit.¹²⁾: 250°).

$C_{12}H_{13}N_5O_2$ (259.3) Ber. C 55.59 H 5.05 N 27.02 Gef. C 55.47 H 4.92 N 26.89

2-Amino-4-anilino-5-formylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**29**)

a) 2.0 g **17** werden in 50 ccm *Ameisensäure* in der Hitze gelöst und durch portionenweise Zugabe von 4.5 g *Zinkstaub* reduziert. Nach Zugabe wird noch 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen, Absaugen und Einengen des Filtrats zur Trockne wird der Rückstand mit wenig Methanol behandelt; Absaugen, Trocknen (1.88 g) und Umkristallisation aus 100 ccm Wasser liefern 1.5 g (73%) farblose Nadeln vom Schmp. 250°.

b) 5.0 g **24** werden zu einer Lösung von 1.0 g *Natrium* in 100 ccm *Methanol* gegeben. Nach Auflösung setzt man 10 ccm *Methyljodid* zu, kocht 2 Stdn. unter Rückfluß und läßt dann noch 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Der Niederschlag (3.25 g) wird aus 250 ccm Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.6 g (52%) farblose Nadeln vom Schmp. 250°.

$C_{12}H_{13}N_5O_2$ (259.3) Ber. C 55.59 H 5.05 N 27.02 Gef. C 55.67 H 5.15 N 27.00

2-Amino-4-p-toluidino-5-formylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**30**)

a) 8.7 g **18** werden in 220 ccm *Ameisensäure* analog **29** unter a) mit 20 g *Zinkstaub* reduziert. Das Rohprodukt (7.7 g) ergibt aus DMF (Aktivkohle) 3.9 g (44%) farblose Kristalle vom Schmp. 292°.

b) 2.0 g **25**, in 40 ccm *Natriummethylat*-Lösung (40 ccm *Methanol*, 0.4 g *Natrium*) gelöst, werden mit 4 ccm *Methyljodid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab (1.3 g) und kristallisiert aus DMF um. Ausb. 0.8 g (45%) farbloses **30** vom Schmp. 292°.

$C_{13}H_{15}N_5O_2$ (273.3) Ber. C 57.13 H 5.53 N 25.63 Gef. C 57.32 H 5.63 N 25.47

2-Amino-4-[p-chlor-anilino]-5-formylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (**31**)

a) 15.0 g **19** werden analog in 375 ccm *Ameisensäure* mit 30 g *Zinkstaub* reduziert. Das methanolbehandelte Rohprodukt (14.5 g) liefert aus 435 ccm DMF 7.25 g (48%) farblose Kristalle vom Schmp. 281°.

$C_{12}H_{12}ClN_5O_2$ (293.7) Ber. C 49.07 H 4.12 N 23.84 Gef. C 48.75 H 4.22 N 23.35

b) 3.0 g **26** werden in einer Lösung von 0.6 g *Natrium* in 60 ccm *Methanol* mit 6 ccm *Methyljodid* versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag (1.5 g) liefert aus 45 ccm DMF 1.0 g (32%) farblose Kristalle vom Schmp. 281°.

2-Amino-4-isopropylamino-5-formylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (**32**): 12.2 g **20** werden in 250 ccm *Ameisensäure* zum Sieden erhitzt, dann setzt man spatelweise 24 g *Zinkstaub* zu und kocht noch 15 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlen, Absaugen vom Ungelösten und Einengen des Filtrats zur Trockne wird der erhaltene sirupöse Rückstand in 30 ccm *Methanol* aufgenommen. Der über Nacht im Eisschrank abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt und bei 100° getrocknet: 10.0 g (83%) farblose Kristalle vom Schmp. 265–267°.

$C_8H_{13}N_5O_2$ (211.2) Ber. C 45.49 H 6.20 N 33.16 Gef. C 45.70 H 6.27 N 33.43

2-Amino-4-isopropylamino-5-formylamino-6-oxo-1-methyl-1,6-dihydro-pyrimidin (33): Das analog aus 3.0 g **22** in 80 ccm *Ameisensäure* mit 5 g *Zinkstaub* nach Einrotieren als Sirup anfallende Rohprodukt wird mit 3 ccm Äther kristallisiert (2.3 g); aus 75 ccm Äthanol 1.86 g (62%) farbloses **33** vom Schmp. 238—240°.

$C_9H_{15}N_5O_2$ (225.3) Ber. C 47.99 H 6.71 N 31.00 Gef. C 47.93 H 6.71 N 31.27

*2,4-Diamino-5-formylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin*¹⁷⁾ (**34**): 3.6 g **21** werden in 80 ccm *Ameisensäure* mit 7.5 g *Zinkstaub* analog reduziert. Nach Behandeln des Rotationsrückstandes mit Wasser werden 3 g abgesaugt, die aus 150 ccm Wasser 2.2 g (81%) farblose Kristalle vom Schmp. >350° liefern. Mit authentischem Material chromatographisch in mehreren Systemen identisch.

2,5-Diamino-4-anilino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (35)

Dihydrochlorid: In die unter Rückfluß siedende Suspension von 7.0 g **24** in 175 ccm Methanol leitet man 1½ Stdn. einen starken *HCl*-Strom. Es tritt vorübergehend Auflösung ein, und dann scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der nach Abkühlen abgesaugt, mit Methanol und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über P_2O_5 und NaOH getrocknet wird. Ausb. 7.5 g (91%) Kristallpulver vom Schmp. 236—238° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_5O_2 \cdot 2 Cl$ (290.2) Ber. C 41.38 H 4.52 N 24.15 Gef. C 41.62 H 4.75 N 23.71

Freie Base: Die warme Lösung von 5.0 g **35-Dihydrochlorid** in 80 ccm Wasser versetzt man mit 8 ccm einer Mischung von *konz. Ammoniak/Hydrazin* (3 : 1), wobei sich ein dicker Niederschlag abscheidet. Nach Abkühlen saugt man ihn ab und trocknet ihn nach Waschen mit Äthanol im Vakuumexsiccator. Ausb. 3.7 g (99%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. >320° (ab 250° Braunfärbung).

$C_{10}H_{11}N_5O$ (217.2) Ber. C 55.29 H 5.10 N 32.24 Gef. C 55.53 H 5.08 N 32.41

2,5-Diamino-4-p-toluidino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (36): 5.0 g **25** werden wie vorstehend in 150 ccm Methanol mit *Chlorwasserstoff* verseift. Ausb. 4.5 g (77%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 237—240° (Zers.).

$C_{11}H_{15}N_5O_2 \cdot 2 Cl$ (304.2) Ber. C 43.46 H 4.97 N 23.03 Gef. C 43.93 H 4.83 N 23.12

2,5-Diamino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (37): 9.0 g **26** werden analog in 200 ccm Methanol verseift. Ausb. 7.7 g (74%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 265—267° (Zers.).

$C_{10}H_{12}ClN_5O_2 \cdot 2 Cl$ (324.6) Ber. C 37.00 H 3.72 N 21.58 Gef. C 37.30 H 3.60 N 21.17

5-Amino-2,4-dianilino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-monohydrochlorid (38): 2.4 g **27** ergeben analog in 50 ccm Methanol 1.8 g (73%) schwach rosa gefärbtes Kristallpulver, das sich ab 260° zersetzt.

$C_{16}H_{16}N_5O \cdot Cl$ (329.8) Ber. C 58.59 H 5.00 N 20.73 Gef. C 58.27 H 4.89 N 21.23

2,5-Diamino-4-benzylamino-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin (39)

Dihydrochlorid: Analog aus 2.1 g **28** in 45 ccm Methanol; Ausb. 1.9 g (77%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 245° (Zers.).

$C_{11}H_{15}N_5O_2 \cdot 2 Cl$ (304.2) Ber. C 43.46 H 4.97 N 23.03 Gef. C 43.78 H 5.19 N 22.87

Freie Base: Die heiße Lösung von 5.0 g **39-Dihydrochlorid** in 100 ccm Wasser und 30 ccm Äthanol versetzt man mit 8 ccm einer Mischung von *konz. Ammoniak/Hydrazin* (3:1). Der abgeschiedene farblose Niederschlag wird nach Abkühlen abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 3.6 g (96%) Kristallpulver vom Schmp. 215°.

$C_{11}H_{13}N_5O$ (231.3) Ber. C 57.13 H 5.67 N 30.29 Gef. C 57.16 H 5.66 N 30.26

¹⁷⁾ W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **90**, 2272 (1957).

2.5-Diamino-4-anilino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (40): 0.7 g **29** werden wie vorstehend in 30 ccm Methanol durch 30 Min. Kochen im *HCl*-Strom verseift. Nach Abkühlen, Absaugen, Waschen mit Äther und Trocknen im Vakuumexsiccator Ausb. 0.6 g (72%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. 249° (Zers.).

$C_{11}H_{15}N_5O] 2Cl$ (304.2) Ber. C 43.43 H 4.97 N 23.02 Gef. C 43.66 H 5.39 N 22.47

2.5-Diamino-4-p-toluidino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (41): 7.4 g **30** ergeben analog in 100 ccm Methanol 6.8 g (79%) farblose Nadeln vom Schmp. 238° (Zers.).

$C_{12}H_{17}N_5O] 2Cl$ (318.2) Ber. C 45.29 H 5.39 N 22.08 Gef. C 45.02 H 5.47 N 21.92

2.5-Diamino-4-[p-chlor-anilino]-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (42): 3.5 g **31**, analog in 70 ccm Methanol verseift, liefern 2.3 g (56%) farblose Nadeln vom Schmp. 265°.

$C_{11}H_{14}ClN_5O] 2Cl$ (338.7) Ber. C 39.02 H 4.17 N 20.68 Gef. C 39.27 H 4.32 N 20.42

2.5-Diamino-4-isopropylamino-6-oxo-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (43): Aus 8.0 g **32** werden analog in 190 ccm Methanol 8.0 g (75%) farbloses Kristallpulver vom Schmp. >320° erhalten.

$C_7H_{15}N_5O] 2Cl$ (256.1) Ber. C 32.84 H 5.91 Cl 27.70 N 27.36
Gef. C 32.26 H 5.84 Cl 27.53 N 27.10

2.5-Diamino-4-isopropylamino-6-oxo-1-methyl-1.6-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (44): 4.0 g **33** ergeben analog in 90 ccm Methanol 4.3 g (90%) farblose Kristalle vom Schmp. 230–234° (Zers.).

$C_8H_{17}N_5O] 2Cl$ (270.2) Ber. C 35.58 H 6.34 Cl 26.25 N 25.93
Gef. C 35.70 H 6.20 Cl 26.09 N 25.69

8-Phenyl-pterin-hydrochlorid (45): 2.5 g **35-Dihydrochlorid** werden in 75 ccm Methanol zum Sieden erhitzt und dann eine warme Lösung von 0.75 g *Polyglyoxal* in 35 ccm Methanol zugegeben. Es tritt Rotfärbung auf, und bald danach Abscheidung eines gelben Niederschlages. Nach 2 Stdn. Kochen läßt man abkühlen, saugt ab und trocknet bei 100° (1.4 g). Aus 150 ccm *n HCl* erhält man 1.14 g (48%) gelbe, glitzernde Kristalle, die sich ab 300° zersetzen.

$C_{12}H_{10}N_5O]Cl$ (275.7) Ber. C 52.27 H 3.67 N 25.41 Gef. C 52.69 H 3.51 N 25.26

8-p-Tolyl-pterin-hydrochlorid (46): 3.5 g **36-Dihydrochlorid** werden analog in 150 ccm Methanol mit 1.1 g *Polyglyoxal* kondensiert. Das Produkt (2 g) ergibt aus 190 ccm *n HCl* 1.14 g (34%) gelbe Kristalle, die sich ab 310° zersetzen.

$C_{13}H_{12}N_5O]Cl$ (289.7) Ber. C 53.89 H 4.18 N 24.17 Gef. C 53.65 H 4.15 N 24.00

8-[p-Chlor-phenyl]-pterin-hydrochlorid (47): Das aus 5.0 g **37-Dihydrochlorid** analog in 200 ccm Methanol mit 1.7 g *Polyglyoxal* entstandene Produkt gibt aus 650 ccm *n HCl* (Aktivkohle) 2.0 g (42%) gelbe, glitzernde Kristalle vom Schmp. 317° (Zers.).

$C_{12}H_9ClN_5O]Cl$ (310.2) Ber. C 46.47 H 2.93 N 22.58 Gef. C 46.94 H 2.86 N 22.09

8-Benzyl-pterin-hydrochlorid (48): 7.0 g **39-Dihydrochlorid** werden analog vorstehend in 200 ccm Methanol mit 3.15 g *Polyglyoxal* kondensiert. Man engt auf ca. 50 ccm ein, saugt den grüngelben Niederschlag ab und kristallisiert aus 70 ccm *n HCl* (Aktivkohle) um (3.4 g). Erneutes Umkristallisieren aus 60 ccm *n HCl* ist erforderlich. Ausb. 3.0 g (42%) gelbe Kristalle vom Schmp. ab 230° (Zers.).

$C_{13}H_{12}N_5O]Cl$ (289.7) Ber. C 53.86 H 4.19 N 24.17 Gef. C 53.59 H 4.29 N 24.15

6.7-Dimethyl-8-phenyl-pterin-hydrochlorid (49): Man versetzt die Suspension von 5.2 g 35-Dihydrochlorid in 200 ccm Methanol mit 3.4 g Diacetyl und kocht 1½ Stdn. unter Rückfluß. Aus der zunächst dunkelrot gefärbten Lösung scheidet sich bald ein gelber Niederschlag ab. Nach Abkühlen wird er abgesaugt und getrocknet (4.5 g). Aus 200 ccm *n* HCl (Aktivkohle) erhält man 3.7 g (68%) gelbe Kristalle vom Schmp. ab 310° (Zers.).

C₁₄H₁₄N₅O]Cl (303.8) Ber. C 55.35 H 4.65 N 23.06 Gef. C 55.22 H 4.52 N 22.97

6.7-Dimethyl-8-*p*-tolyl-pterin-hydrochlorid (50): 2.6 g 36-Dihydrochlorid werden wie vorstehend in 100 ccm Methanol mit 1.7 g Diacetyl kondensiert. Das Rohprodukt (2.4 g) liefert aus 120 ccm *n* HCl (Aktivkohle) 1.2 g (45%) gelbe, glitzernde Kristalle vom Schmp. 328° (Zers.).

C₁₅H₁₆N₅O]Cl (317.8) Ber. C 56.69 H 5.07 N 22.04 Gef. C 56.64 H 5.45 N 21.55

6.7-Dimethyl-8-[*p*-chlor-phenyl]-pterin-hydrochlorid (51): 2.6 g 37-Dihydrochlorid ergeben analog in 150 ccm Methanol mit 1.7 g Diacetyl 2.2 g (81%) gelbe Kristalle vom Schmp. 308° (Zers.).

C₁₄H₁₃ClN₅O]Cl (338.2) Ber. C 49.74 H 3.88 N 20.71 Gef. C 49.92 H 3.75 N 20.45

6.7-Dimethyl-8-benzyl-pterin-hydrochlorid (52): Das aus 2.6 g 39-Dihydrochlorid analog in 100 ccm Methanol mit 1.7 g-Diacetyl erhaltene Produkt (1.3 g) ergibt aus 80 ccm *n* HCl (Aktivkohle) 0.65 g (24%) gelbe Kristalle, die sich ab 276° zersetzen.

C₁₅H₁₆N₅O]Cl (317.8) Ber. C 56.69 H 5.07 N 22.04 Gef. C 56.83 H 5.05 N 21.84

3-Methyl-8-[*p*-chlor-phenyl]-pterin-hydrochlorid (53): Die Suspension von 6.9 g 42-Dihydrochlorid in 30 ccm Wasser wird mit einer Lösung von 3.5 g Polyglyoxal in 70 ccm Äthanol 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt die dunkelgrüne Lösung mit Aktivkohle und engt dann zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 70 ccm Äthanol aufgenommen und dann erneut einrotiert. Anschließend löst man in 40 ccm Äthanol und läßt im Eisschrank auskristallisieren (4.3 g). Aus 80 ccm 2*n* HCl (Aktivkohle) erhält man 2.15 g (31%) gelbe Kristalle vom Schmp. ab 270° (Zers.).

C₁₃H₁₁ClN₅O]Cl·H₂O (342.2) Ber. C 45.63 H 3.83 N 20.47 Gef. C 45.93 H 3.61 N 20.09

Freie Base (59): 0.15 g 53·HCl werden in 10 ccm Wasser mit 10 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach intermediärer Rotfärbung der Lösung scheidet sich ein hellbräunlicher Niederschlag ab. Er wird scharf abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 0.12 g (89%) hellbräunliche Kristalle vom Schmp. 250° (Zers.).

C₁₃H₁₂ClN₅O₂ (305.7) Ber. C 51.07 H 3.96 N 22.91 Gef. C 51.53 H 4.09 N 22.26

3.6.7-Trimethyl-8-phenyl-pterin-hydrochlorid-hydrat (54): 0.7 g 40-Dihydrochlorid werden in 20 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol mit 1.6 ccm Diacetyl versetzt. Man kocht 15 Min. unter Rückfluß, engt zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in 25 ccm Äthanol auf. Nach erneutem Einengen auf ca. 5 ccm stellt man über Nacht in den Eisschrank. Absaugen und Waschen mit Äther ergeben 0.6 g, diese aus 15 ccm Äthanol (Aktivkohle) 0.3 g (39%) gelbe Kristalle vom Schmp. 238° (Zers.).

C₁₅H₁₆N₅O]Cl·H₂O (335.8) Ber. C 53.69 H 5.40 N 20.86
Gef. C 53.51 H 5.28 N 20.59

3.6.7-Trimethyl-8-*p*-tolyl-pterin-hydrochlorid-dihydrat (55): 2.0 g 41-Dihydrochlorid werden in 25 ccm Wasser und 50 ccm Methanol mit 1.1 g Diacetyl 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt in 50 ccm Äthanol auf und behandelt mit Aktivkohle, bis die Lösung gelb gefärbt ist. Man versetzt langsam mit Äther, bis sich ein gelber Nieder-

schlag abscheidet. Nach Kühlen wird abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 1.8 g (78%) gelbliche Kristalle vom Schmp. ab 180° (Dunkelfärbung).

$C_{16}H_{18}N_5O]Cl \cdot 2 H_2O$ (367.8) Ber. C 52.25 H 6.03 N 19.04
Gef. C 52.50 H 5.87 N 18.55

8-Isopropyl-pterin-hydrochlorid-hydrat (56): 0.8 g **43-Dihydrochlorid** werden in 20 ccm Methanol mit 0.4 g *Polyglyoxal* 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 80 ccm absol. Äthanol um (0.42 g). Erneute Umkristallisation aus 25 ccm Äthanol ergibt 0.35 g (46%) gelbe Kristalle vom Schmp. ab 260° (Zers.).

$C_9H_{12}N_5O]Cl \cdot H_2O$ (259.5) Ber. C 41.63 H 5.44 N 26.97
Gef. C 42.23 H 5.11 N 26.94

6.7-Dimethyl-8-isopropyl-pterin-hydrochlorid (57): 0.5 g **43-Dihydrochlorid** werden in 15 ccm Methanol mit 0.5 g *Diacetyl* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus 40 ccm absol. Äthanol um. Ausb. 0.3 g (58%) gelbe Kristalle, die sich ab 260° zersetzen.

$C_{11}H_{16}N_5O]Cl$ (269.5) Ber. C 48.99 H 5.98 Cl 13.14 N 25.93
Gef. C 49.09 H 5.90 Cl 13.20 N 25.67

3-Methyl-8-isopropyl-pterin-hydrochlorid (58): 2.0 g **44-Dihydrochlorid** werden in 120 ccm Methanol mit 1.3 g *Polyglyoxal* 2 Tage bei Raumtemp. gerührt. Der sich bildende Niederschlag geht nach einiger Zeit wieder in Lösung. Man engt im Rotationsverdampfer ein, nimmt in Äthanol auf, engt erneut ein und wiederholt diesen Prozeß mehrmals, bis der Rückstand kristallisiert ist. Man nimmt dann in 30 ccm Äthanol auf und setzt tropfenweise Äther bis zur bleibenden Trübung zu. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank saugt man 1 g ab; daraus aus 80 ccm Äthanol und 140 ccm Äther 0.7 g (37%) gelbe Kristalle vom Schmp. 250—253°.

$C_{10}H_{14}N_5O]Cl$ (255.7) Ber. C 46.98 H 5.52 Cl 13.85 N 27.31
Gef. C 46.48 H 5.39 Cl 13.82 N 26.71

3.6-Dimethyl-8-phenyl-7-methylen-7.8-dihydro-pterin-hydrat (62): Die grüngelb fluoreszierende Lösung von 0.1 g **54** in 20 ccm Wasser wird mit 2proz. *Natriumhydrogencarbonatlösung* bis zum Verschwinden der Fluoreszenz versetzt. Es scheidet sich ein hellbrauner Niederschlag ab. Nach Umkristallisieren aus Methanol und Trocknen im Vakuumexsiccator Ausb. 0.06 g (67%) hellbraune Kristalle vom Schmp. 220° (Zers.).

$C_{15}H_{15}N_5O \cdot H_2O$ (299.3) Ber. C 60.19 H 5.72 N 23.40 Gef. C 60.13 H 5.43 N 23.08

7-Hydroxy-3.8-dimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterin-hydrat (66): Die Lösung von 0.1 g *3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-pterin-hydrochlorid*²⁾ (65) in 5 ccm Methanol wird mit 5 ccm gesätt. *Natriumhydrogencarbonatlösung* und 12 ccm Wasser versetzt. Es scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab; er wird scharf abgesaugt, mit Wasser und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 0.09 g (90%) hellgelbliche Kristalle vom Schmp. 156° (ab 130° Verfärbung).

$C_{20}H_{19}N_5O_2 \cdot H_2O$ (379.4) Ber. C 63.31 H 5.58 N 18.46 Gef. C 63.30 H 5.61 N 18.42