

Bildungsmechanismus von 4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin aus 3-Äthoxy-2-(diäthoxymethyl)propionitril und Acetamidin

Hiroshi Morimoto*, Nobuyoshi Hayashi, Takehiko Naka und Shinji Kato

Chemical Research Laboratories, Takeda Chemical Industry Ltd.,
Juso-Nishinocho, Higashiyodogawaku, Osaka, Japan

Eingegangen am 15. Juni 1972

Der Bildungsmechanismus von 4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin (**3**) aus 3-Äthoxy-2-(diäthoxymethyl)propionitril (**5**) und Acetamidin wurde mittels markiertem **5**, das die $C \equiv ^{15}N$ -, $^{14}C \equiv N$ - bzw. die $^{14}CH(OC_2H_5)_2$ -Gruppe enthielt, untersucht. Das markierte **3** wurde einer Reihe von Abbaureaktionen unterworfen. Aus der Verteilung der Isotope ergibt sich, daß der Stickstoff der $C \equiv N$ -Gruppe in 3-Stellung oder in die 4-Aminogruppe von **3** mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 1:1 eingebaut wird. Der Kohlenstoff in 6-Stellung leitet sich aus HCO_2R ab. Die Bildung von **3** verläuft wahrscheinlich auf den Wegen c und d.

Mechanism of the Formation of 4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidine from 2-(Diethoxymethyl)-3-ethoxypropionitrile and Acetamide

The mechanism of the formation of 4-amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidine (**3**) from 2-(diethoxymethyl)-3-ethoxypropionitrile (**5**) and acetamide has been investigated by means of labelled compounds **5** which contained the $C \equiv ^{15}N$, $^{14}C \equiv N$, and $^{14}CH(OC_2H_5)_2$, respectively. The labelled **3** was subjected to a series of degradation reactions. From the distribution of the isotopes it has been proved as follows: The nitrogen of the $C \equiv N$ group is incorporated either into the 3-position or into the amino group at the 4-position of **3** in a ratio of ca. 1:1. The carbon atom at 6-position originates from HCO_2R . The formation of **3** probably proceeds through the routes c and d.

4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin (**3**) stellt ein wichtiges Zwischenprodukt für die Synthese des Thiamins dar, und einige Darstellungsmethoden sind bereits beschrieben¹⁾.

Takamizawa und Mitarbb.^{2,3)} kondensierten 2-(Dimethoxymethyl)-3-methoxypropionitril (**A**) oder 2-(Dimethoxymethyl)acrylnitril (**C**) mit Acetamidin zum 2,7-Dimethyl-3,4-dihydropyrimido[4.5-d]pyrimidin (**1**), das sie zu **3** verseiften. Sie schlugen für das primäre Kondensationsprodukt die Struktur **B** vor (Weg a). Tokuyama und Mitarbb.⁴⁾ prüften kürzlich diese Reaktionen nach und faßten das Zwischenprodukt **E**.

¹⁾ Vgl. F. A. Robinson, The Vitamin Co-Factors of Enzyme Systems, S. 12, Pergamon Press, New York, 1966, mit Angaben früherer Lit.

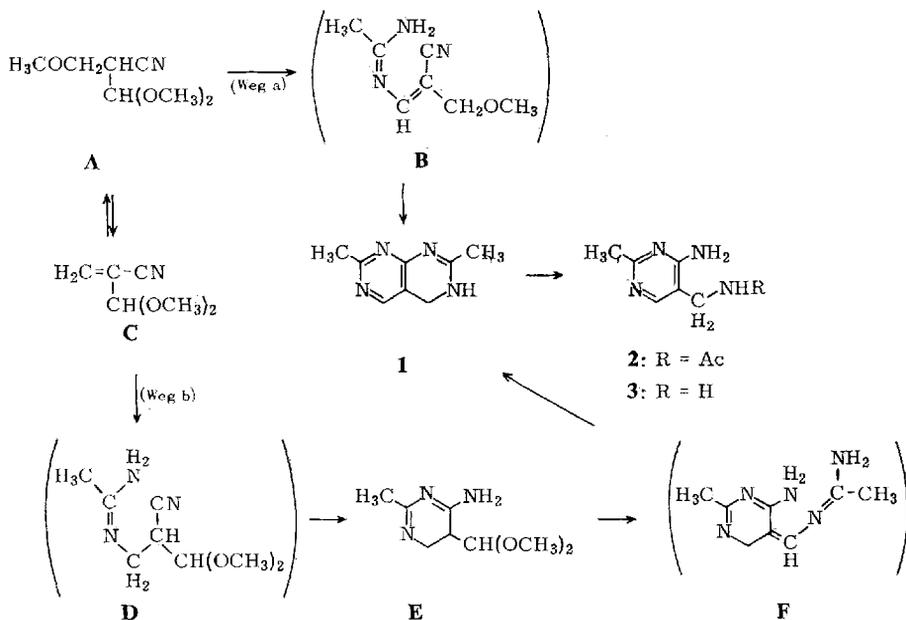
²⁾ T. Takamizawa, K. Igawa und K. Tori, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **78**, 647 (1958).

³⁾ T. Takamizawa, K. Tokuyama und K. Tori, Bull. chem. Soc. Japan **32**, 188 (1959).

⁴⁾ T. Nishino, M. Kiyokawa und T. Tokuyama, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 4321; **1969**, 3553; T. Nishino, M. Kiyokawa, Y. Miichi und K. Tokuyama, Bull. chem. Soc. Japan **45**, 1127 (1972).

Weil **E** mit Acetamidin **1** ergab, schlugen sie einen anderen Weg **b** vor. Man findet aber keine ausführlichen experimentellen Angaben in den genannten Arbeiten. Ob Weg **b** die Hauptreaktion ist und welche Stickstoff-Atome ins Pyrimidin eingebaut werden, blieb weiter unklar (Schema 1).

Schema 1



Wir versuchten, die Fragen mit markierten Substanzen zu lösen. 3-Äthoxypropionitril (**4**), dargestellt aus 2-Äthoxyäthylbromid und Natriumcyanid, wurde mit Ameisensäure-äthylester zu **5** kondensiert, das nach *Takamizawa*^{2,3)} mit Acetamidin in Methanol zu **1** cyclisierte. Ohne Isolierung von **1** wurde zum Pyrimidin **2** hydrolysiert. Dieses ergab durch Verseifung mit verd. Salzsäure **3**, das als Hydrochlorid gefaßt wurde und durch Erhitzen mit Salzsäure 5-Aminomethyl-4-hydroxy-2-methylpyrimidin (**6**) lieferte.

Zur Ermittlung der Stellung von ¹⁴C und ¹⁵N in markiertem **3** war es erforderlich, daß **3** eindeutig abgebaut werden kann. Das Amin **3** wurde mit Natriumnitrit⁵⁾ in 4-Amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidin (**7**) übergeführt, das mit Kaliumpermanganat⁶⁾ zur Carbonsäure (**8**) oxidiert wurde. Die Carbonsäure ging beim Erhitzen in Stickstoffatmosphäre unter Abspaltung von Kohlendioxid in 4-Amino-2-methylpyrimidin (**9**) über.

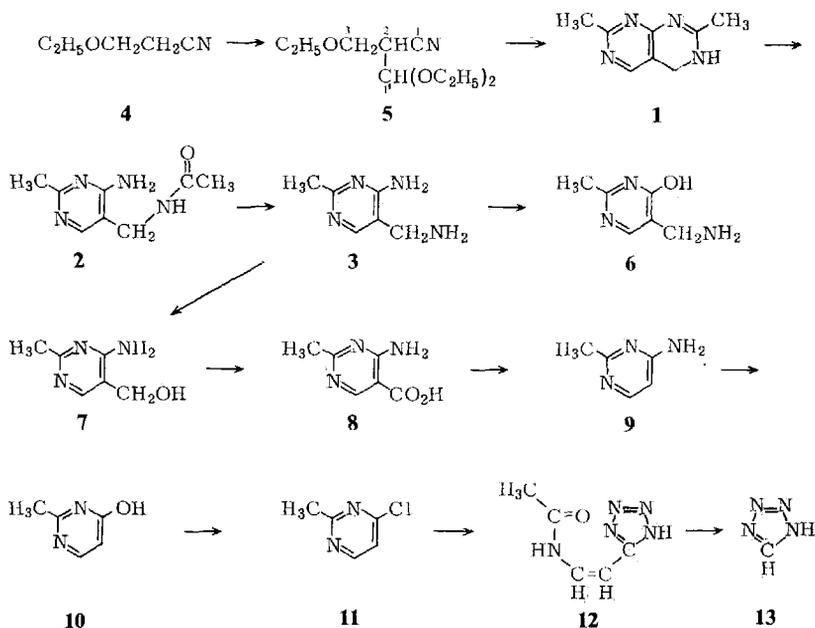
Einige Abbaureaktionen des Pyrimidinrings sind bekannt; die meisten eignen sich jedoch nicht für Versuche in kleinem Maßstab. Wir wandelten **9** mit verd. Salzsäure in 4-Hydroxy-2-methylpyrimidin (**10**) um und führten das letztere ohne Isolierung mit

⁵⁾ Vgl. H. Hirano, Vitamins [Kyoto] **11**, 235 (1956).

⁶⁾ S. David, Bull. Soc. chim. France **1960**, 1731.

Phosphoroxchlorid in das 4-Chlor-Derivat **11** über. Entsprechend dem Abbau von 4-Chlor-5-nitropyrimidin-Derivaten nach *Temple*⁷⁾ wurde **11** unter Eiskühlung mit Natriumazid umgesetzt und wie erwartet 5-(*cis*-2-Acetaminovinyl)tetrazol (**12**) (Ausb. 58%) erhalten, das durch Kaliumpermanganat-Oxidation Tetrazol (**13**) ergab. Das Tetrazol enthält nur einen einzigen Kohlenstoff, der aus der 4-Stellung des Pyrimidinrings stammt (Schema 2).

Schema 2



Verteilung der Stickstoff-Atome

Zur Aufklärung der Herkunft der Stickstoff-Atome synthetisierten wir, ausgehend von 3-Äthoxy-[¹⁵N]propionitril ([¹⁵N]-**4**), die ¹⁵N-markierten Verbindungen **2**, **6**, **8**, **12** und **13** nach den oben geschilderten Umsetzungen. Aus den Massenspektren ergaben sich die jeweiligen Relativintensitäten ¹⁵N₁ (%) von M (Molekül-Ion), M + 1 und M + 2 nach der Formel (1). Die Peakhöhe von ¹⁵N₂ der Substanzen, die zwei ¹⁵N enthalten, wurde nach Formel (2) berechnet. Innerhalb der Fehlergrenzen beobachteten wir keine ¹⁵N₂-Substanzen. Die ¹⁵N(%) -Werte enthält Tab. 1.

$$^{15}\text{N}_1 (\%) = \frac{ab' - a'b}{aa' + ab' - a'b} \quad (1)$$

$$^{15}\text{N}_2 (\text{Höhe}) = c' - \frac{1}{a} (ca' + bb' - \frac{b^2}{a} a') \quad (2)$$

	Peakhöhe von M	von M + 1	von M + 2
Unmarkierte Substanz	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
Markierte Substanz	<i>a'</i>	<i>b'</i>	<i>c'</i>

⁷⁾ C. Temple, jr., C. L. Kussner und J. A. Montgomery, J. org. Chemistry **33**, 2087 (1968).

[¹⁵N]-**2**, **4** und **8** zeigen fast dieselben ¹⁵N-Werte. [¹⁵N]-**6** und **13** zeigen etwa den halben ¹⁵N-Gehalt von [¹⁵N]-**2**. Da bei [¹⁵N]-**4** die Peaks von M + 2 nicht auftraten, wurden die von M - 1 und M benutzt. [¹⁵N]-**6** wurde als Hydrochlorid massenspektrometrisch gemessen, zeigte aber den Molekülpeak der freien Base⁸⁾. Die Ergebnisse lehren, daß der Stickstoff der C≡N-Gruppe von **4** quantitativ in **3** eingebaut und auf die Stickstoffe in 3-Stellung und die Aminogruppe in 4-Stellung im Verhältnis von ca. 1:1 verteilt wird und daß das abgespaltene Ammoniak bei der Cyclisierung aus dem Acetamidin stammt. Die Aminogruppe wird während der Reaktionen nicht nucleophil durch das Ammoniak ersetzt.

Tab. 1. ¹⁵N-Gehalt der markierten Substanzen

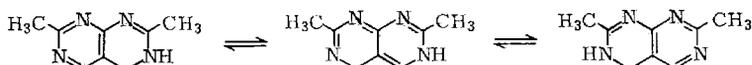
Substanz	2	4	6	8	12	13
¹⁵ N (%)	17 ± 1	17 ± 4	9 ± 1	16 ± 1	11 ± 1	9 ± 1
Eingebautes ¹⁵ N (%)	100	100	50	100	—	50

Verteilung der Kohlenstoff-Atome

Mit Na¹⁴CN und H¹⁴CO₂C₂H₅ wurden zwei markierte 3-Äthoxy-2-(diäthoxy-methyl)propionitrile, welche eine ¹⁴C≡N- ([1-¹⁴C]-**5**) bzw. ¹⁴CH(OC₂H₅)₂-Gruppe ([1'-¹⁴C]-**5**) enthalten, synthetisiert. Die beiden Nitrile wurden mit Acetamidin umgesetzt. Anschließende Verseifung ergab 4-Amino-5-aminomethyl-2-methyl-[4-¹⁴C]-pyrimidin ([4-¹⁴C]-**3**) bzw. -[6-¹⁴C]pyrimidin ([6-¹⁴C]-**3**), die wie oben abgebaut wurden.

Die Radioaktivität von ¹⁴C-markiertem **3** und den Abbauprodukten **8** und **9** stimmte innerhalb der Fehlergrenzen überein. Das abgespaltene Kohlendioxid zeigte keine Radioaktivität (Tab. 2). Die Kohlenstoffe von C≡N und HCO₂R werden quantitativ in die 4- bzw. 6-Stellung des Pyrimidinrings eingebaut, und es liegt kein Gleichgewicht wie in Schema 3 vor.

Schema 3

Tab. 2. Radioaktivität der Substanzen aus Na¹⁴CN und H¹⁴CO₂C₂H₅

Ausgehend von	3	8	Spezif. Aktivität (μCi/mmol)			
			9	CO ₂	12	13
[1- ¹⁴ C]- 5	2.1 ± 0.1	2.1 ± 0.1	2.0 ± 0.1	0	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1
[1'- ¹⁴ C]- 5	2.1 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0	—	—

Reaktionsmechanismus

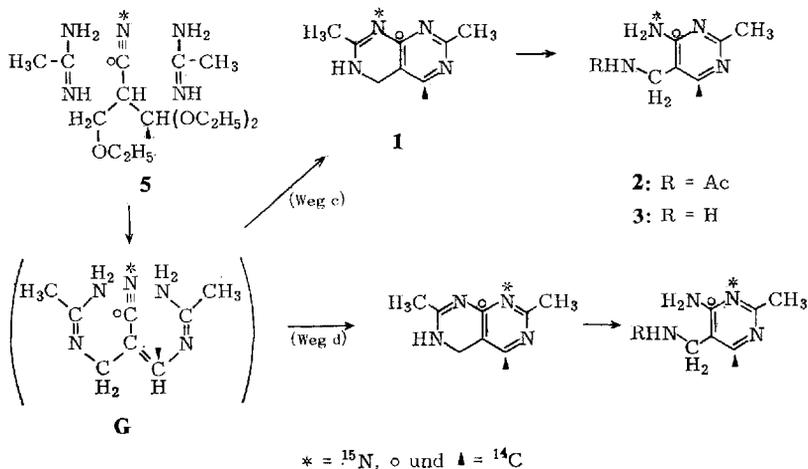
Aus den oben geschilderten Ergebnissen nehmen wir den Bildungsmechanismus von **1** wie folgt an: Ein Molekül **5** bildet mit zwei Molekülen Acetamidin das Zwischenprodukt **G**. Dieses geht unter Abspaltung einer Aminogruppe als Ammoniak und unter Cyclisierung in **1** über. Dabei verlaufen die Reaktionen auf zwei Wegen c und d

⁸⁾ Vgl. A. Tatematsu und T. Goto, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **85**, 152 (1965).

mit der gleichen Wahrscheinlichkeit. Der Stickstoff der $C\equiv N$ -Gruppe wird beim Weg c in die 4-Aminogruppe von **3** eingebaut (4-[^{15}N]Amino-**3**), dagegen beim Weg d in 3-Stellung des Pyrimidinrings (Schema 4).

Mit Weg b kann man die Bildung von 4-[^{15}N]Amino-**3** nicht erklären; allerdings läßt sich eine Beteiligung des Weges b nicht ausschließen.

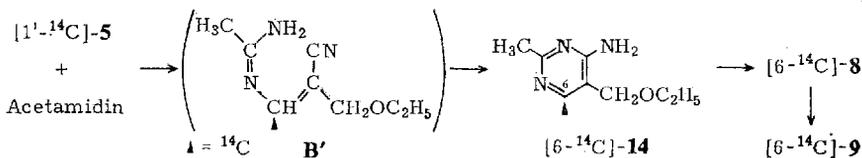
Schema 4



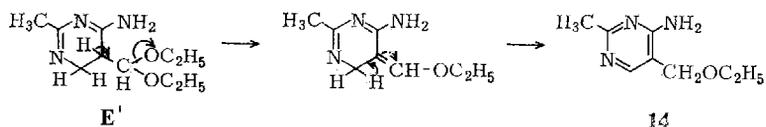
5-Äthoxymethyl-4-amino-2-methylpyrimidin

Bei der Umsetzung von **5** mit Acetamidin entsteht ein Nebenprodukt **14**, das nicht mit Acetamidin zu **1** reagieren kann²⁾. Zur Aufklärung des Bildungsmechanismus von **14** bauten wir das markierte [6- ^{14}C]-**14**, das bei der Umsetzung von 3-Äthoxy-2-(diäthoxy-[^{14}C]methyl)propionitril ([1'- ^{14}C]-**5**) mit Acetamidin zu 2,5% neben [6- ^{14}C]-**2** isoliert wird, ab. [6- ^{14}C]-**14** wurde zu [6- ^{14}C]-**8** oxidiert und dieses weiter zu [6- ^{14}C]-**9** decarboxyliert (Schema 5). Das letztere zeigte dieselbe Radioaktivität wie [6- ^{14}C]-**14** (Tab. 3). Dies bedeutet, daß die CH_2OR -Gruppe von [6- ^{14}C]-**14** nicht aus der $CH(OR)_2$ -

Schema 5



Schema 6



Gruppe von E' nach Schema 6, sondern aus der CH₂OR-Gruppe von B' stammt, und daß der Kohlenstoff der CH(OR)₂-Gruppe von 5 sich stets an einer Bildung des Pyrimidinrings beteiligt.

Tab. 3. Radioaktivität von [6-¹⁴C]-14 und seinen Abbauprodukten [6-¹⁴C]-8, [6-¹⁴C]-9 und CO₂

	[6- ¹⁴ C]-14	[6- ¹⁴ C]-8	[6- ¹⁴ C]-9	CO ₂
Spezif. Aktivität ($\mu\text{Ci}/\text{mmol}$)	2.5 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1	2.4 \pm 0.1	0

Wir danken Herrn T. Shima und Fräulein A. Oka in unserer Abteilung herzlich für die Aufnahme der Massenspektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Flüssigkeitsbad und auf dem Kofler-Heiztischmikroskop (Yanagimoto, Japan) bestimmt und sind unkorrigiert. Die IR-Spektren in Nujol wurden mit dem Hitachi-Spektrographen 215 und die NMR-Spektren mit dem Varian A-60 (Tetramethylsilan als innerer Standard) gemessen. Die Massenspektren wurden mit dem doppel-fokussierenden Massenspektrometer Hitachi RMS-4 mit Direktionlaß-System aufgenommen. Die Ionenquellentemperatur betrug 200°, die Ionisierungsenergie 70 eV. Die Peakhöhe in Millimetern zeigt ± 1 mm Fehler. Die Radioaktivität wurde im Aloka-Flüssigscintillationszähler gemessen (Scintillator 4 g 2,5-Diphenyloxazol (PPO) und 100 mg 1,4-Bis(4-methyl-5-phenyl-2-oxazolyl)benzol (Dimethyl-POPOP) in 1 l Toluol). Zur Bestimmung diente eine ¹³⁷Cs-Quelle als externer Standard.

Unmarkierte Substanzen

3-Äthoxypropionitril (4): 30 ml (300 mmol) 2-Äthoxyäthylbromid in 20 ml 95proz. Äthanol wurden mit 15 g (300 mmol) NaCN in 15 ml Wasser 10 h unter Rückfluß erhitzt. Man destillierte Äthanol und Wasser ab und extrahierte das wäßr. Destillat mit Benzol. Der Destillationsrückstand und der Benzolextrakt wurden vereinigt, filtriert und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand ergab nach Destillation ein farbloses Öl vom Sdp. 170–177°, Ausb. 17 g (60%). — Massenspektrum: C₅H₉NO (99.1) *m/e* 98 (M–1): 99 (M) = 28.5:4.

3-Äthoxy-2-(diäthoxymethyl)propionitril (5): 15 g 4 (150 mmol) in 22.2 g (300 mmol) Ameisensäure-äthylester wurden unter Eiskühlung portionsweise zu Natriumäthylat (aus 6.9 g Natrium, 60 ml Benzol und 12 ml Äthanol) gegeben. Dann wurde 6 h bei 20–25° gerührt, und 47 ml Diäthylsulfat wurden unter Eiskühlung zuge tropft; 3 h wurde auf 60° erhitzt und unter Rühren mit 30 ml 45proz. Natronlauge versetzt. Man ließ über Nacht stehen, wusch die Benzolschicht 3 mal mit je 150 ml Wasser, trocknete über Na₂SO₄ und dampfte i. Vak. ein. Der Rückstand ergab bei der Vakuumdestillation ein farbloses Öl vom Sdp. 101–110°/4 Torr. Ausb. 15.7 g (52%).

5-Acetaminomethyl-4-amino-2-methylpyrimidin (2): 8.5 g Acetamidin-hydrochlorid und Natriummethylat aus 1.9 g Natrium und 21 ml Methanol wurden 30 min bei Raumtemp. gerührt. Man gab 6 g 5 zu und rührte 1 h bei Raumtemp. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand aus 20 ml Wasser kristallisiert. Farblose Nadelchen vom Schmp. 205°, Ausb. 3.4 g (63%).

C₈H₁₂N₄O (180.2) Ber. C 53.32 H 6.71 N 30.09 Gef. C 52.98 H 6.60 N 30.80

IR-Hauptbanden: 3390 (NH₂), 1670 (CONH), 1600 cm⁻¹ (Pyrimidin-C=N). — Massenspektrum: *m/e* 180 (M): 181 (M + 1) = 40:5.

4-Amino-5-aminomethyl-2-methylpyrimidin-dihydrochlorid (**3**·HCl): 4,6 g **2** und 40 ml 2 N HCl wurden bei ca. 95° 2 h gekocht. Dann wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit etwa der 3fachen Menge Äthanol bei Raumtemp. stehengelassen: Farblose Nadeln vom Schmp. 261–262° (Zers.), Ausb. 4,1 g (80%).

5-Aminomethyl-4-hydroxy-2-methylpyrimidin-hydrochlorid (**6**·HCl): 1,2 g **3**·HCl wurden in 30 ml 20proz. Salzsäure 4 h unter Rückfluß erhitzt. Es wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Zugabe der gleichen Menge Äthanol lieferte farblose Nadeln vom Schmp. 167° (Zers.), Ausb. 600 mg (60%).

$C_6H_{10}N_3O]Cl$ (175.1) Ber. C 41.03 H 5.74 N 23.93 Gef. C 40.91 H 5.59 N 23.80

IR-Hauptbanden: 1690 (CO), 1600 und 1590 cm^{-1} (Pyrimidin-C=N). — Massenspektrum: *m/e* 139 (M – HCl): 140 (M – HCl + 1) = 114 : 9.5.

4-Amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidin (**7**): Zu 420 mg **3**·HCl in 20 ml Wasser wurden bei 60° 140 mg NaNO₂ in 20 ml Wasser getropft. 1 h wurde stehengelassen, dann die Reaktionslösung auf eine Ionenaustauschersäule aus Amberlite IR-120 (25 ml) gegeben. Man ließ Wasser nachlaufen, bis das Eluat pH 5 aufwies, und eluierte mit 300 ml 2 N Ammoniak. Dieses Eluat wurde i. Vak. eingengt, mit Aktivkohle gereinigt und i. Vak. abgedampft: Farblose Nadeln, Ausb. 265 mg (95%).

$C_6H_9N_3O$ (139.1) Ber. C 51.78 H 6.52 N 30.29 Gef. C 50.09 H 6.24 N 29.54

IR-Hauptbanden: 3380 (NH₂), 3150 (OH), 1670 (NH), 1610 und 1590 cm^{-1} (Pyrimidin-C=N).

4-Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbonsäure (**8**)

a) 265 mg **7** in 100 ml Wasser wurden mit 2 ml N Na₂CO₃-Lösung gemischt, unter Rühren mit 38 ml kalter 0,5 N KMnO₄-Lösung und 6 ml N Na₂CO₃-Lösung versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Man ließ 3 ml 30proz. H₂O₂ zutropfen, saugte das ausgeschiedene MnO₂ ab, gab auf eine Ionenaustauschersäule aus Amberlite IRA-410 (30 ml), ließ Wasser nachlaufen, bis das Eluat pH 7 aufwies, und eluierte mit 300 ml 2 N Essigsäure. Das Eluat wurde i. Vak. abgedampft, der Rückstand aus Wasser kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 270°, Ausb. 150 mg (50%).

$C_6H_7N_3O_2 \cdot H_2O$ (171.1) Ber. C 42.10 H 5.30 N 24.55 Gef. C 42.80 H 5.10 N 24.93

IR-Hauptbanden: 3250 (NH₂), 3100 (OH), 1660 cm^{-1} (CO). — Massenspektrum: $C_6H_7N_3O_2$ (153.1) *m/e* 153 (M): 154 (M + 1) = 56 : 5.5.

b) 85 mg **14** wurden ebenso oxidiert. Ausb. 60 mg (50%).

4-Amino-2-methylpyrimidin (**9**): 139 mg **8** wurden im Stickstoffstrom auf 320° erhitzt. Die sublimierten Kristalle gaben aus Essigester farblose Prismen vom Schmp. 202–203°, Ausb. 35 mg (41%).

$C_5H_7N_3$ (109.1) Ber. C 55.03 H 6.47 N 38.51 Gef. C 54.87 H 6.22 N 38.64

IR-Hauptbanden: 3280 (NH₂), 1670 (NH), 1600 cm^{-1} (Pyrimidin-C=N).

4-Hydroxy-2-methylpyrimidin-hydrochlorid (**10**·HCl): 1,0 g **9** in 25 ml 20proz. Salzsäure wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde abgedampft und der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 260° (Zers.), Ausb. 870 mg (65%).

$C_5H_7N_2O]Cl$ (146.5) Ber. C 40.97 H 4.81 N 19.11 Gef. C 40.56 H 4.70 N 18.88

IR-Hauptbanden: 2640 (NH⁺), 1700 cm^{-1} (CO).

4-Chlor-2-methylpyrimidin (**11**): 870 mg **10** wurden mit 30 ml POCl₃ 3 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit gesätt. Na₂CO₃-Lösung schwach alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformauszüge ergaben farblose Nadeln vom Schmp. 54–55°, Ausb. 420 mg (55%).

5-(*cis*-2-Acetaminovinyl)tetrazol (**12**): 128 mg **11** in 1 ml 2 N HCl wurden unter Eiskühlung mit 120 mg NaN₃ versetzt und über Nacht im Eisschrank stehengelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle gaben aus Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 179–181°, Ausb. 90 mg (58%).

C₅H₇N₅O (153.1) Ber. C 39.21 H 4.61 N 45.73 Gef. C 39.13 H 4.39 N 44.75

IR-Hauptbanden: 3300, 1680, 1560 cm⁻¹ (CONH). — NMR (DMSO-d₆): δ = 2.21 (CH₃, s), 5.76 (C=CHC, d, *J* = 7.5 Hz), 7.46 (NCH=C, q, *J* = 7.5, 9.0 Hz), 10.2 (CONH, d, *J* = 9.0 Hz), 13.0 (NH, b). — Massenspektrum: *m/e* 153 (M): 154 (M + 1) = 101:8.5.

Tetrazol (**13**): Zu 60 mg **12** in 15 ml Wasser wurden bei 60–70° portionsweise 130 mg KMnO₄ gegeben. Nach 1 h wurde das ausgeschiedene MnO₂ abgesaugt, das Filtrat mit 5 g Ionenaustauscher Amberlite IR-120 bei Raumtemp. 2 h gerührt, filtriert und eingengt. Die Kristalle gaben aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 152–154°, Ausb. 8 mg (30%).

CH₂N₄ (70.0) Ber. C 17.14 H 2.88 N 79.98 Gef. C 16.86 H 2.75 N 79.62

NMR (Aceton-d₆): δ = 9.23 (CH, s), 13.00 (NH, s). — Massenspektrum: *m/e* 70 (M): 71 (M + 1) = 92:8.

5-Äthoxymethyl-4-amino-2-methylpyrimidin (**14**): Der aus der Mutterlauge von **2** erhaltene Rückstand wurde auf eine Säule aus Kieselgel (Merck, 0.05–0.2 mm, 70 g) gegeben. Elution mit Chloroform/Methanol (9:1) ergab farblose Nadeln vom Schmp. 90° (aus Benzol), Ausb. 130 mg (2.5%).

C₈H₁₃N₃O (167.2) Ber. C 57.46 H 7.84 N 25.13 Gef. C 56.64 H 7.47 N 25.00

NMR (CDCl₃): δ = 1.22 (CH₃, t, *J* = 6.0 Hz), 2.50 (Pyrimidin-CH₃, s), 3.50 (OCH₂C, q, *J* = 6.0 Hz), 4.43 (Pyrimidin-CH₂, s).

N-Markierte Substanzen

3-Äthoxy-[¹⁵N]propionitril ([¹⁵N]-**4**): Aus 20 ml 2-Äthoxyäthylbromid und 13 g KC¹⁵N hergestellt. Ausb. 8.4 g (43%). — Massenspektrum: *m/e* 98:99 = 19:7.

5-Acetaminomethyl-4-[¹⁵N]amino-2-methylpyrimidin/5-Acetaminomethyl-4-amino-2-methyl-[3-¹⁵N]pyrimidin ([¹⁵N]-**2**): Aus 8.4 g [¹⁵N]-**4** hergestellt. Ausb. 3.0 g (20%). — Massenspektrum: *m/e* 180:181 = 66:21.

5-Aminomethyl-4-hydroxy-2-methyl-[3-¹⁵N]pyrimidin-hydrochlorid ([¹⁵N]-**6**·HCl): Aus 1.2 g [¹⁵N]-**2** hergestellt. Ausb. 600 mg (60%). — Massenspektrum: *m/e* 139:140 = 120:22.

4-[¹⁵N]Amino-2-methyl-5-pyrimidincarbonsäure/4-Amino-2-methyl-[3-¹⁵N]pyrimidin-5-carbonsäure ([¹⁵N]-**8**): Aus 2.2 g [¹⁵N]-**2** hergestellt. Ausb. 830 mg (54%). — Massenspektrum: *m/e* 153:154 = 85:23.5.

5-(*cis*-2-Acetaminovinyl)-[4-¹⁵N]tetrazol ([¹⁵N]-**12**): Aus 830 mg [¹⁵N]-**8** hergestellt. Ausb. 216 mg (29%). — Massenspektrum: *m/e* 153:154 = 70:14.5.

[1-¹⁵N]Tetrazol ([¹⁵N]-**13**): Aus 112 mg [¹⁵N]-**12** hergestellt, Ausb. 15 mg (29%). — Massenspektrum: *m/e* 70:71 = 84:15.

C-Markierte Substanzen

4-Amino-5-aminomethyl-2-methyl-[4-¹⁴C]pyrimidin-dihydrochlorid ([4-¹⁴C]-**3**·HCl): Aus 15 g Na¹⁴CN (1 mCi) und 30 ml 2-Äthoxyäthylbromid über 3-Äthoxy-2-(diäthoxymethyl)-[1-¹⁴C]propionitril ([1-¹⁴C]-**5**) hergestellt. Ausb. 4.1 g (6.4%). Diese Kristalle wurden mit 2.46 g unmarkiertem **3** umkristallisiert. Man erhielt 5.3 g [4-¹⁴C]-**3**, spezif. Aktivität 2.1 ± 0.1 μCi/mmol.

4-Amino-2-methyl-[4-¹⁴C]pyrimidin-5-carbonsäure ([4-¹⁴C]-**8**): Aus 600 mg [4-¹⁴C]-**3**·HCl über 4-Amino-5-hydroxymethyl-2-methyl-[4-¹⁴C]pyrimidin ([4-¹⁴C]-**7**) hergestellt. Ausb. 230 mg (50%), spezif. Aktivität 2.1 ± 0.1 μCi/mmol.

4-Amino-2-methyl-[4-¹⁴C]pyrimidin ([4-¹⁴C]-**9**): Aus 190 mg [4-¹⁴C]-**8** hergestellt. Ausb. 18 mg (14%), spezif. Aktivität $2.0 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$. Das abgespaltene Kohlendioxid wurde als Bariumcarbonat (120 mg, 66%) aufgefangen, welches keine Radioaktivität zeigte.

5-(cis-2-Acetaminovinyl)-[¹⁴C]tetrazol ([¹⁴C]-**12**): Ausgehend von 1 g [4-¹⁴C]-**9** hergestellt. Ausb. 90 mg (20%), spezif. Aktivität $1.8 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

[¹⁴C]Tetrazol ([¹⁴C]-**13**): Aus 60 mg [¹⁴C]-**12** hergestellt. Ausb. 8 mg (30%), spezif. Aktivität $1.8 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

4-Amino-5-aminomethyl-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin-dihydrochlorid ([6-¹⁴C]-**3**·HCl): Ausgehend von 13 g H¹⁴CO₂C₂H₅ (0.5 mCi) und 8.4 g 3-Äthoxypropionitril (**4**) wurde 5-Acetaminomethyl-4-amino-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin ([6-¹⁴C]-**2**) hergestellt, das mit 2 N HCl verseift wurde. Ausb. 2.6 g (16%, bezogen auf H¹⁴CO₂C₂H₅). Spezif. Aktivität $2.1 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

4-Amino-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin-5-carbonsäure ([6-¹⁴C]-**8**): Ausgehend von 2.1 g [6-¹⁴C]-**3**·HCl über 4-Amino-5-hydroxymethyl-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin ([6-¹⁴C]-**7**) hergestellt. Ausb. 600 mg (36%), spezif. Aktivität $2.3 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.

4-Amino-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin ([6-¹⁴C]-**9**): Aus 300 mg [6-¹⁴C]-**8** hergestellt. Ausb. 80 mg (38%), spezif. Aktivität $2.4 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$. Dabei abgespaltenes Kohlendioxid wurde als Bariumcarbonat (600 mg, 33%) gefaßt, das die spezif. Aktivität $0.014 \pm 0.0007 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$ (0.6%, bezogen auf [6-¹⁴C]-**8**) zeigte.

5-Äthoxymethyl-4-amino-2-methyl-[6-¹⁴C]pyrimidin ([6-¹⁴C]-**14**): Aus der Mutterlauge von [6-¹⁴C]-**2** isoliert. Ausb. 140 mg (0.86%, bezogen auf H¹⁴CO₂C₂H₅), spezif. Aktivität $2.5 \pm 0.1 \mu\text{Ci}/\text{mmol}$.