

97. Über einige Derivate des Triazolo-pyrimidins

von P. Bitterli und H. Erlenmeyer.

(I. III. 51.)

Nach den interessanten Beobachtungen von *G. W. Kidder, V. C. Dewey, R. E. Parks & G. L. Woodside*¹⁾ ist es möglich, mit dem 5-Amino-7-oxy-1- ν -triazolo(d)pyrimidin (8-Azaguanin)²⁾, einer mit Guanin isosteren Verbindung, im Tierversuch die Entwicklung zweier neoplastischer Gewebe und lymphoider Leukämie zu hemmen. In der Folge wurde die Wirksamkeit dieser Verbindung gegenüber einer Reihe von Sarkomen von verschiedenen Autoren festgestellt³⁾. Dass bei dieser Wirkung an eine durch die Strukturähnlichkeit mit dem Guanin bedingte antagonistische Wirkung zu denken ist, wird durch die Beobachtung, dass Guanin die Hemmung aufhebt, belegt⁴⁾.

Da es interessant war, weitere Guanin-Isostere aus dieser Reihe zu untersuchen, haben wir die Triazolo-pyrimidin-Derivate I–V wie folgt dargestellt.

Aus 2,6-Dioxy-4-amino-pyrimidin (VI) wurden über die Stufen VII, VIII, IX bzw. VIII, X, XI das Dichlor-triazolo-pyrimidin (I)⁵⁾ und das 5-Chlor-7-amino-triazolo-pyrimidin (II) gewonnen. Die Ausbildung des Triazolrings musste im ersten Falle in abs. Dioxan mit Amylnitrit durchgeführt werden. Die Herstellung des 5-Chlor-7-methyl-triazolo-pyrimidins (III) und des 5-Amino-7-methyl-triazolo-pyrimidins (IV) ging vom 5-Nitro-6-methyl-uracil (XII) aus.

Die Vorschrift von *S. Gabriel & J. Colman*⁶⁾ für die Überführung in die Zwischenprodukte XV bzw. XVIII wurde zum Teil abgeändert. Statt durch Umsetzung mit POCl₃ im Bombenrohr wurde der Ersatz der OH-Gruppen durch Cl durch Kochen mit POCl₃ in Gegenwart von Dimethylanilin am Rückflusskühler unter Verbesserung der Ausbeute von 50 auf 71 % erzielt. Für die Umsetzung von 2,4-Dichlor-5-nitro-6-methyl-pyrimidin (XIII) mit Ammoniak zum 2-Chlor-4-amino-5-nitro-6-methyl-pyrimidin (XIV) erwies sich Äther als ge-

¹⁾ Science **109**, 511 (1949).

²⁾ *R. O. Roblin* und Mitarb., Am. Soc. **67**, 290 (1947).

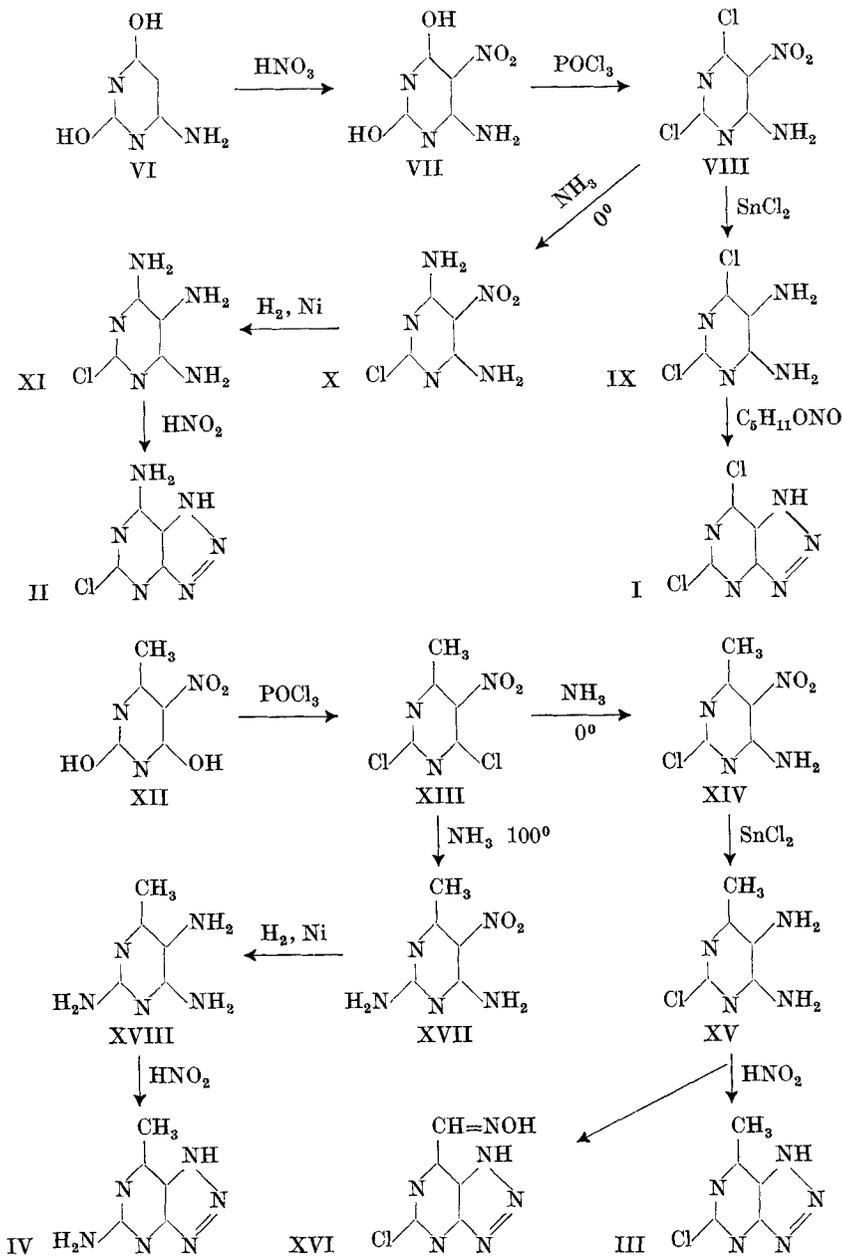
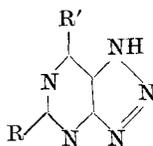
³⁾ *D. M. Shapiro & A. Gellhorn*, Cancer Res. **11**, 30 (1951); siehe daselbst weitere Literatur.

⁴⁾ 8-Azaguanin wirkt auch hemmend auf *E. coli* und Tbc. Auch in diesem Falle vermag Guanin die Wirkung aufzuheben.

⁵⁾ Nach Versuchen von *Dr. R. Mory* in unserem Institut lässt sich 5,7-Dioxy-triazolo-pyrimidin weder durch POCl₃ noch durch PCl₅ in das Dichlor-Derivat überführen. Es verhält sich somit analog wie das isostere Xanthin (*E. Fischer*, Ges. Werke: Die Purin-Gruppe, S. 75).

⁶⁾ B. **34**, 1234 (1901).

I R = Cl R' = Cl
 II R = Cl R' = NH₂
 III R = Cl R' = CH₃
 IV R = NH₂ R' = CH₃
 V R = CH₃ R' = NH₂



eignetes Lösungsmittel. Das durch Behandeln von XIII mit Ammoniak bei 100° gewonnene 2,4-Diamino-5-nitro-6-methyl-pyrimidin (XVII) wurde mit Wasserstoff und *Raney-Nickel* als Katalysator reduziert. Die Zwischenprodukte XV und XVIII liessen sich glatt mit HNO₂ zu den entsprechenden Triazolo-pyrimidinen III und IV umsetzen. Beim Behandeln von XV mit HNO₂ in der Kälte bildet sich dabei als Nebenprodukt eine Verbindung vom Smp. 240°, die bei 50° als Hauptprodukt entstand. Auf Grund der Analysenresultate ist zu vermuten, dass es sich um 5-Chlor-7-isonitrosomethyl-triazolo-pyrimidin (XVI) handelt.

Das 5-Methyl-7-amino-triazolo-pyrimidin (V) stellten wir aus dem von *J. Baddiley & A. Topham*¹⁾ beschriebenen 4,5,6-Triamino-2-methyl-pyrimidin her.

Die beschriebenen Synthesen stehen im Zusammenhang mit Arbeiten, die gemeinsam mit den Herren Prof. *F. E. Lehmann*, *W. Nowacki* und *R. Signer* von der Universität Bern durchgeführt werden. Ermöglicht wurden diese Untersuchungen durch die *Fritz Hoffmann-La Roche*-Stiftung, der wir auch an dieser Stelle für die Unterstützung unseren verbindlichsten Dank aussprechen möchten.

Die Ergebnisse der biologischen Prüfung stehen noch aus.

Experimenteller Teil²⁾.

5-Nitro-2,6-dioxy-4-amino-pyrimidin (VII). 10 g Dioxy-amino-pyrimidin (VI)³⁾ wurden unter Rühren in ein Gemisch von 50 cm³ konz. Salpetersäure (d = 1,4) und 40 cm³ konz. Schwefelsäure eingetragen. Die Substanz geht dabei mit tieferer Farbe in Lösung. Man rührte noch eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur und 15 Minuten bei 50°, goss nach Erkalten auf Eis und filtrierte den ausgeschiedenen violettroten Niederschlag ab.

Das Produkt wurde in 500 cm³ heisser 2-proz. Natronlauge gelöst, wobei die Farbe von Rot nach Tiefgelb umschlägt. Die filtrierte, noch heisse Lösung wurde mit Eisessig angesäuert, wobei das 5-Nitro-2,6-dioxy-4-amino-pyrimidin in hellgelben Kristallen ausfiel, welche abfiltriert, mit Wasser und Aceton gewaschen und bei 90° getrocknet wurden. Ausbeute 10 g (74% d. Th.). Die Substanz bräunt sich etwas bei 350° und ist bei 420° noch nicht geschmolzen.

Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus viel Wasser umkristallisiert und die nunmehr farblose Substanz 15 Stunden bei 80° und 0,005 mm über P₂O₅ getrocknet.

4,160 mg Subst. gaben 4,227 mg CO₂ und 1,048 mg H₂O

3,530 mg Subst. gaben 0,992 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C₄H₄O₄N₄ Ber. C 27,91 H 2,34 N 32,56%

(172,06) Gef. „ 27,73 „ 2,82 „ 31,85%

5-Nitro-2,6-dichlor-4-amino-pyrimidin (VIII). Zu einer siedenden Suspension von 10 g Nitro-dioxy-amino-pyrimidin (VII) in 50 cm³ Phosphoroxychlorid wurde im Verlauf von 2 Stunden ein Gemisch von 12 cm³ Dimethylanilin und 20 cm³ Phosphoroxychlorid getropft, wobei intensive blaugrüne oder rotbraune Färbung auftrat. Es wurde noch weitere 4 Stunden gekocht, das überschüssige Oxychlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Eiswasser zersetzt. Es entstand ein schwarzer Niederschlag, der abgesaugt, getrocknet und dann im Soxhlet mit Äther extrahiert wurde. Auch das Filtrat wurde dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Tierkohle filtriert

¹⁾ Soc. 1944, 678.

²⁾ Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

³⁾ *J. Ruttink*, R. 65, 751 (1946).

und mit Natriumsulfat getrocknet. Der kristallisierte Ätherrückstand wurde aus Benzol-Ligroin umkristallisiert. Ausbeute 3,9 g (32% d. Th.). Durch nochmaliges Umkristallisieren erhielt man das 5-Nitro-2,6-dichlor-4-amino-pyrimidin in sehr schönen gelben Kristallen vom Smp. 152° (unter Sublimation). Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 130—140° sublimiert.

7,100 mg Subst. gaben 5,995 mg CO₂ und 0,640 mg H₂O

C₄H₂O₂N₄Cl₂ (208,96) Ber. C 22,95 H 0,97% Gef. C 23,04 H 1,01%

2,6-Dichlor-4,5-diamino-pyrimidin (IX). Ein Gemisch von 8 g 5-Nitro-2,6-dichlor-4-amino-pyrimidin (VIII) und 30 cm³ Alkohol wurde unter Rühren langsam mit einer Lösung von 27,5 g Zinn(II)-chlorid in 30 cm³ konz. Salzsäure versetzt. Anschliessend wurde eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, bis alles gelöst war. Nach dem Abkühlen wurden 37 g Natriumhydroxyd in 100 cm³ Wasser zugefügt und der Niederschlag nach einigen Stunden abgesaugt. Ausbeute 4,8 g (70% d. Th.). Aus Wasser farblose Kristalle, die bei 180° zu sublimieren beginnen und bei 268° schmelzen; schwer löslich in Äther, Chloroform und Benzol, löslich in Alkohol, Aceton und 20-proz. Salzsäure (beim Verdünnen mit Wasser wieder ausgefällt). Zur Analyse wurde 24 Stunden bei 20° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

3,809 mg Subst. gaben 3,758 mg CO₂ und 0,779 mg H₂O

3,040 mg Subst. gaben 0,830 cm³ N₂ (19°, 746 mm)

5,092 mg Subst. verbrauchten 7,72 cm³ AgNO₃ (f = 0,265)

C₄H₄N₄Cl₂ Ber. C 26,84 H 2,25 N 31,30 Cl 39,61%
(179,02) Gef. „ 26,92 „ 2,34 „ 31,33 „ 40,17%

5,7-Dichlor-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (I). 3,3 g Dichlor-diamino-pyrimidin (IX) wurden mit 30 cm³ abs. Dioxan und 3 cm³ Amylnitrit 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Dabei ging alles in Lösung bis auf einen geringen harzigen Rückstand. Von diesem wurde über Tierkohle abfiltriert und das Filtrat vorsichtig eingedampft. Auf Zusatz von Benzol und Ligroin zum schmierigen Rückstand kristallisierte das 5,7-Dichlor-triazolo-pyrimidin aus. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin Smp. 140—142° (Zers.). Ausbeute 1,8 g (51% d. Th.). Zur Analyse wurde 10 Stunden bei 0,05 mm und 20° getrocknet.

6,426 mg Subst. gaben 5,984 mg CO₂ und 0,854 mg H₂O

3,170 mg Subst. gaben 1,069 cm³ N₂ (22°, 722 mm)

C₄HN₅Cl₂ Ber. C 25,28 H 0,53 N 36,86%
(190,00) Gef. „ 25,41 „ 1,49 „ 37,07%

5-Nitro-2-chlor-4,6-diamino-pyrimidin (X). In die Lösung von 5,3 g Nitro-dichlor-amino-pyrimidin (VIII) in 50 cm³ Äther wurden bei 0° unter Rühren 15 cm³ 4-n. alkoholisches Ammoniak eingetropt. Anschliessend wurde 20 Minuten unter Eiskühlung gerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Äther und Wasser gewaschen. Ausbeute 4,5 g (94% d. Th.). Gelbes Kristallpulver; unlöslich in organischen Lösungsmitteln, sehr wenig löslich in heissem Wasser oder Eisessig, löslich in 20-proz. Salzsäure (durch Verdünnen mit Wasser wieder ausgefällt). Zur Analyse wurde eine Probe aus 20-proz. Salzsäure mit Wasser ausgefällt und 18 Stunden bei 100° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

4,915 mg Subst. gaben 4,653 mg CO₂ und 0,843 mg H₂O

C₄H₄O₂N₅Cl (189,53) Ber. C 25,30 H 2,11% Gef. C 25,85 H 1,92%

2-Chlor-4,5,6-triamino-pyrimidin (XI). 1,3 g 5-Nitro-2-chlor-4,6-diamino-pyrimidin (X) wurden in 40 cm³ 50-proz. Methanol mit *Raney*-Nickel hydriert. Ausbeute 0,9 g (84% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Methanol Smp. 250—260° (Zers.). Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 20° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

3,980 mg Subst. gaben 1,100 mg H₂O und 4,295 mg CO₂

C₄H₆N₅Cl (159,55) Ber. C 30,08 H 3,79% Gef. C 29,45 H 3,09%

5-Chlor-7-amino-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (II). Zur gekühlten Lösung von 300 mg Chlor-triamino-pyrimidin XI in 10 cm³ Wasser und 2 cm³ Eisessig wurden 130 mg Natriumnitrit in wenig Wasser zugegeben. Es entstand sofort ein rotbrauner Niederschlag, dessen Farbe nach wenigen Sekunden in Hellgelb umschlug. Nach 12stündigem Stehen im Eis wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Substanz sublimiert ab 240° und bräunt sich bei 300°. Ausbeute 200 mg (62,5% d. Th.). Zur Analyse wurde aus viel Wasser umkristallisiert und 45 Stunden bei 70° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

4,698 mg Subst. gaben 4,86 mg CO₂ und 0,86 mg H₂O
 3,619 mg Subst. verbrauchten 2,86 cm³ AgNO₃ (f = 0,255)
 C₄H₃N₃Cl Ber. C 28,16 H 1,77 Cl 20,79%
 (170,57) Gef. „ 28,23 „ 2,05 „ 20,14%

5-Nitro-2,4-dichlor-6-methyl-pyrimidin (XIII)¹⁾. 11,5 g Nitro-methyluracil (XII) wurden mit 40 cm³ Phosphoroxychlorid und 16,5 cm³ Dimethylanilin 2 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Oxychlorids im Vakuum wurde das Reaktionsgemisch mit Eis versetzt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 10 g (71% d. Th.). Rohprodukt: Smp. 50—52°.

5-Nitro-2-chlor-4-amino-6-methyl-pyrimidin (XIV)¹⁾. 5 g rohes 5-Nitro-2,4-dichlor-6-methyl-pyrimidin (XIII) wurden in 20 cm³ Äther gelöst und die Lösung über Tierkohle filtriert. Die nunmehr klare, hellgelbe Lösung wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 15 cm³ 4-n.alkoholischem Ammoniak versetzt. Anschliessend wurde 15 Minuten gerührt und der entstandene Kristallbrei abgesaugt. Ausbeute 4,2 g.

Die Reduktion zu 2-Chlor-4,5-diamino-6-methyl-pyrimidin (XV) wurde genau nach den Angaben von S. Gabriel & J. Colman¹⁾ vorgenommen.

5-Chlor-7-methyl-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (III). 6,1 g 2-Chlor-4,5-diamino-6-methyl-pyrimidin (XV) wurden in 50 cm³ heissem Eisessig gelöst, auf 0° abgekühlt und langsam unter Rühren mit einer Lösung von 2,8 g Natriumnitrit in 10 cm³ Wasser versetzt. Das Gemisch wurde bei 0° gehalten, bis die Reaktion auf KJ-Stärkepapier negativ war, und dann im Vakuum bei möglichst niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wurde nun mit Essigester extrahiert, die Lösung vom Rückstand (R) abfiltriert und eingeengt. Nach Behandlung mit Tierkohle wurde sie langsam mit Ligroin versetzt. Die ersten Anteile des Niederschlages waren schmierig und wurden verworfen. Später fielen bräunliche Kristalle aus, die nach einigem Stehen abgesaugt wurden. Smp. 177—180° unter Zersetzung, Ausbeute 3 g. Zur Reinigung wurde aus Essigester-Ligroin oder aus Wasser umkristallisiert. Zur Analyse wurde eine Probe bei 120—150° im Hochvakuum sublimiert und nochmals umkristallisiert. Smp. 180—181° (Zers.); weisse Kristalle; leicht löslich in Essigester, Alkohol, heissem Wasser, schwer in kaltem Wasser und Ligroin. Getrocknet wurde 40 Stunden bei 20° im Hochvakuum.

4,610 mg Subst. gaben 5,98 mg CO₂ und 0,99 mg H₂O
 3,370 mg Subst. gaben 1,227 cm³ N₂ (18°, 734 mm)
 4,418 mg Subst. verbrauchten 3,57 cm³ AgNO₃ (f = 0,255)
 C₅H₄N₅Cl Ber. C 35,41 H 2,38 N 41,30 Cl 20,91%
 (169,58) Gef. „ 35,40 „ 2,40 „ 41,25 „ 20,61%

5-Chlor-7-isonitrosomethyl-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (XVI). a) Der Rückstand R vom vorhergehenden Ansatz wurde durch Schütteln mit Wasser und Filtrieren von anorganischen Salzen befreit und der wasserunlösliche Anteil (ca. 700 mg) aus Eisessig umkristallisiert. Smp. 240° (Zers.).

b) 0,8 g 2-Chlor-4,5-diamino-6-methyl-pyrimidin (XV) wurden in 10 cm³ 2-n.Salzsäure heiss gelöst. Bei 50—60° wurden 0,35 g Natriumnitrit in wenig Wasser zugegeben. Unter Aufschäumen trat Reaktion ein. Am andern Tage wurde der entstandene Niederschlag (0,4 g) abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Smp. 240° (Zers.).

¹⁾ Vgl. S. Gabriel & J. Colman, loc. cit.

Die Substanz ist schwer löslich in Wasser und organischen Lösungsmitteln, leichter in Eisessig, leicht in verd. Sodalösung (durch Ansäuern wieder ausgefällt). Zur Analyse wurde 14 Stunden bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

3,980 mg Subst. gaben	4,450 mg CO ₂	und	0,590 mg H ₂ O
3,000 mg Subst. gaben	1,120 cm ³ N ₂	(23°, 743 mm)	
5,200 mg Subst. verbrauchten	3,50 cm ³ AgNO ₃	(f = 0,255)	
C ₅ H ₃ ON ₆ Cl	Ber. C 30,23	H 1,52	N 42,33
(198,53)	Gef. „ 30,51	„ 1,66	„ 42,09
		„ 17,87%	„ 17,16%

2,4,5-Triamino-6-methyl-pyrimidin (XVIII)¹⁾, 1,2 g 5-Nitro-2,4-diamino-6-methyl-pyrimidin (XVII)¹⁾ wurden in 20 cm³ 50-proz. Methanol mit *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Ausbeute 0,9 g (91% d. Th.), Smp. 225° unter Zersetzung.

5-Amino-7-methyl-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (IV). 0,9 g 2,4,5-Triamino-6-methyl pyrimidin (XVIII) wurden in 30 cm³ Wasser und 5 cm³ Eisessig gelöst, auf 0° gekühlt und langsam unter Rühren mit 0,45 g NaNO₂ in wenig Wasser versetzt. Nach wenigen Minuten war die Reaktion auf KJ-Stärkepapier negativ. Bald begannen sich Kristalle von IV auszuscheiden. Nach einigem Stehen wurde abfiltriert und mit Wasser und Aceton gewaschen. Ausbeute 0,82 g (85% d. Th.). Smp. 294—296° (Zers.); löslich in verd. Alkalien, daraus durch Essigsäure wieder ausgefällt. Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkristallisiert und 24 Stunden bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

3,860 mg Subst. gaben	5,673 mg CO ₂	und	1,440 mg H ₂ O
0,913 mg Subst. gaben	0,449 cm ³ N ₂	(21°, 735 mm)	
C ₅ H ₆ N ₆	Ber. C 39,97	H 4,03	N 56,00%
(150,10)	Gef. „ 40,11	„ 4,17	„ 55,22%

5-Methyl-7-amino-1-*v*-triazolo(d)pyrimidin (V). 1,4 g 4,5,6-Triamino-2-methyl-pyrimidin²⁾ wurden in 30 cm³ Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 cm³ konz. Salzsäure auf 0° abgekühlt. Unter Rühren wurde nun langsam eine Lösung von 0,7 g NaNO₂ in wenig Wasser zugegossen. Nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur war ein reichlicher weisser Niederschlag entstanden, der sich durch Zugabe von Ammoniak bis zu annähernd neutraler Reaktion noch stark vermehrte. Nach dem Absaugen und Trocknen wog das Produkt 1 g. Zur Reinigung wurde es mehrmals aus 2-n. Natronlauge mit Essigsäure umgefällt. Die Substanz ist bei 350° noch nicht geschmolzen und ist sehr schwer löslich in kaltem und heissem Wasser, unlöslich in Alkohol, Aceton, Äther. In verd. Natronlauge und Salzsäure ist sie leicht löslich und wird beim Neutralisieren wieder ausgeschieden. Zur Analyse wurde 20 Stunden bei 80° im Hochvakuum über P₂O₅ getrocknet.

4,160 mg Subst. gaben	6,080 mg CO ₂	und	1,485 mg H ₂ O
0,938 mg Subst. gaben	0,470 cm ³ N ₂	(24°, 730 mm)	
C ₅ H ₆ N ₆	Ber. C 39,97	H 4,03	N 56,00%
(150,10)	Gef. „ 39,89	„ 3,99	„ 55,32%

Die Mikroanalysen verdanken wir zum Teil dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), zum Teil dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung.

Ausgehend von den entsprechenden 2,6-substituierten 4,5-Diamino-pyrimidinen wurden fünf mit Guanin isostere Derivate des Triazolo-pyrimidins dargestellt.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

¹⁾ S. Gabriel & J. Colman, loc. cit.

²⁾ J. Baddiley & A. Topham, loc. cit.