

Neuere Entwicklungen in der Pteridin-Chemie

VON PROF. DR. W. PFLEIDERER

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE UND ORGANISCH-CHEMISCHE TECHNOLOGIE
DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE STUTTGART

Aus der Fülle des experimentellen Materials der Pteridin-Chemie werden die wichtigsten Ergebnisse der letzten zehn Jahre sowie des III. Internationalen Pteridin-Symposiums zusammengefaßt. Es wird über Synthesen, Reaktionen und Strukturprobleme sowie über natürliche Pteridine und ihre mögliche biochemische Bedeutung berichtet.

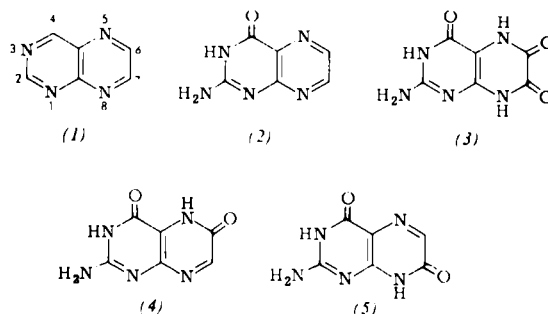
- | | |
|--|--|
| <p>I. Synthesen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pH-abhängige Kondensation von 4.5-Diaminopyrimidinen 2. Synthesen mit Nitrosopyrimidinen 3. Weitere Synthesen über o-Diaminopyrimidine 4. Synthesen, die von Pyrazinderivaten ausgehen <p>II. Reaktionen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nucleophile Reaktionen 2. Alkylierungen <p>III. Strukturen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tautomerie 2. Reversible Hydratation 3. Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen | <p>IV. Hydrierte Pteridine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 5.6.7.8-Tetrahydro-Derivate 2. Direkte Synthese von Hydropterinen 3. Reduktionen mit Borhydriden 4. Derivate des 7.8-Dihydropterins <p>V. Natürliche Pteridine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erythropterin, Pterorhodin, Ekapterin und Lepidopterin 2. Biopterin und Ichthyopterin 3. Drosophila-Pterine (Sepia-, Isosepia-, Droso-, Isodroso- und Neodrosopterin) 4. Weitere natürliche und unnatürliche Pteridine <p>VI. Biogenese von Pteridinen</p> <p>VII. Die biochemische Rolle unkonjugierter Pteridine</p> |
|--|--|

Einleitung

Den Beginn der Pteridin-Chemie bilden die von F. G. Hopkins [1] Ende des letzten Jahrhunderts durchgeführten Untersuchungen über Pigmentfarben in den Flügeln der Schmetterlinge. Eine systematische Bearbeitung erfuhr dieses Gebiet – nach fast dreißigjähriger Unterbrechung – seit 1924, als sich H. Wieland und sein damaliger Assistent und Schüler Cl. Schöpf auf dessen Vorschlag und Drängen hin gemeinsam die Aufklärung der chemischen Natur der Schmetterlingspigmente zum Ziel setzten.

Obwohl ihnen schon bald die Isolierung und Reindarstellung des gelben Farbstoffes [2] aus den Flügeln des

Zitronenfalters sowie des farblosen Pigmentes [3] der Kohlweißlinge gelang, traten bei der Konstitutionsermittlung dieser beiden, Xanthopterin (4) [2] und Leukopterin (3) [3] genannten Naturprodukte, unerwartet große Schwierigkeiten auf. Erst 1940, also nach fünfzehnjähriger Untersuchung, konnte R. Purrmann [4] zei-



[1] F. G. Hopkins, Nature (London) 40, 335 (1889); Proc. chem. Soc. (London), Abstr. 5, 117 (1889); Nature (London) 45, 197 (1891); Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B, 57, 5 (1895); Philos. Trans. Roy. Soc. (London) Ser. B, 186, 661 (1895).

[2] H. Wieland u. Cl. Schöpf, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2178 (1925).

[3] Cl. Schöpf u. H. Wieland, Ber. deutsch. chem. Ges. 59, 2067 (1926).

[4] R. Purrmann, Liebigs Ann. Chem. 544, 182 (1940).

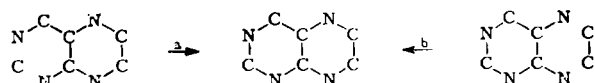
gen, daß sowohl das Leukopterin [4] und Xanthopterin [5] als auch das 1933 [6] beschriebene Isoxanthopterin (5) [7] Aminohydroxy-Derivate eines bicyclischen, stickstoffhaltigen Ringsystems, des Pyrimido[4.5-b]-pyrazins, sind, dem *H. Wieland* [8] 1941 den Namen Pteridin (1) gab.

Die Kenntnis der Konstitution des Grundgerüsts der Pteridine sowie die Feststellung, daß zu den Insektenfarbstoffen auch Abkömmlinge des Purins, des Phenoxazins, die sogenannten Ommochrome [9], und braune bis schwarze Pigmente von der Art der Melanine gehören, lassen es angebracht erscheinen, die Bezeichnung „Pterine“ als Sammelbegriff für Pigmente der Schmetterlingsflügel [2] – oder gar für Insektenfarbstoffe allgemein [10] – zu revidieren. Der glückliche Umstand, daß alle mit einem Trivialnamen „... pterin“ bedachten natürlichen Pterine einen gleichartig substituierten Pyrimidinring aufweisen, lädt dagegen dazu ein, den Begriff „Pterine“ möglichst eng zu fassen und nur Derivate des 2-Amino-4-oxodihydropteridins, d. h. des Pterins (2), als gesonderte Gruppe zu betrachten.

Der stürmischen Entwicklung auf dem Pteridingebiet seit 1940 wurden mehrere Zusammenfassungen [11], deren letzte *A. Albert* 1952 [12] und 1954 [13] geschrieben hat, gerecht. Da in der Zwischenzeit in chemischer, biochemischer und biologischer Hinsicht große Fortschritte erzielt wurden, soll hier über die wichtigsten Ergebnisse der letzten Jahre sowie über einige der neuesten Arbeiten [14] berichtet werden.

I. Synthesen

Die Pyrimido[4.5-b]pyrazin-Struktur der Pteridine läßt erkennen, daß für den Aufbau dieses Ringsystems zwei Wege offenstehen: die Anellierung eines Pyrimidinringes an ein Pyrazinderivat (Weg a) und die Angliederung des Pyrazinringes an einen Pyrimidinabkömmling (Weg b). Wegen der leichteren Zugänglichkeit der Pyrimidine kommt der Isay-Reaktion [15], d. h. der



[5] *R. Purrmann*, Liebigs Ann. Chem. 546, 98 (1940).

[6] *H. Wieland*, *H. Metzger*, *Cl. Schöpf* u. *M. Bülow*, Liebigs Ann. Chem. 507, 261 (1933).

[7] *R. Purrmann*, Liebigs Ann. Chem. 548, 284 (1941).

[8] *Cl. Schöpf* u. *R. Reichert*, Liebigs Ann. Chem. 548, 83 (1941).

[9] *A. Butenandt* u. *W. Schäfer* in: Recent Progress in the Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters. Academic Press, New York 1962, S. 13.

[10] *Cl. Schöpf* u. *E. Becker*, Liebigs Ann. Chem. 524, 52 (1936).

[11] *Cl. Schöpf*, Naturwissenschaften 30, 269 (1942); *R. Purrmann*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 4, 64 (1945); *J. C. E. Simpson*, Ann. Rep. Progr. Chem. 43, 250 (1946); *M. Gates*, Chem. Reviews 41, 63 (1947); *J. A. Elvidge*, Ann. Rep. Progr. Chem. 45, 226 (1948); *R. Tschesche*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 283, 137 (1950).

[12] *A. Albert*, Quart. Rev. 6, 197 (1952).

[13] *A. Albert*, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 11, 350 (1954).

[14] III. Internationales Pteridin-Symposium vom 12. bis 15. Sept. 1962 in Stuttgart. Vorträge und Diskussionsbeiträge. Pergamon Press, New York 1963.

[15] *O. Isay*, Ber. dtsh. chem. Ges. 39, 250 (1906); *A. Albert*, Quart. Rev. 6, 225 (1952).

Kondensation eines 4.5-Diaminopyrimidins mit einer 1.2-Dicarbonyl-Verbindung, nach wie vor die größte Bedeutung zu [16–29].

Bei Synthesen aus 4.5-Diaminopyrimidinen und unsymmetrischen 1.2-Diketonen, α -Ketoaldehyden, α -Ketosäuren oder ihren Estern können in 6- und 7-Stellung isomere Pteridine auftreten. Da die Trennung solcher Gemische verlustreich, zeitraubend und in vielen Fällen äußerst schwierig ist, versucht man gezielte Synthesen zu finden, bei denen nur ein Isomer entsteht.

1. pH-abhängige Kondensation von 4.5-Diaminopyrimidinen

Beim 4.5-Diaminouracil (6), 2.4.5-Triamino-6-oxodihydropyrimidin und bei entsprechend substituierten 4.5-Diamino-6-oxodihydropyrimidinen findet das von *Purrmann* [7] erkannte und später allgemein [30] angewendete Prinzip der pH-abhängigen Kondensation eine plausible Erklärung. Wegen ihrer verschiedenen Stellung zur 6-Oxogruppe und zu den Ring-Stickstoffatomen besitzen die Aminogruppen in 4- und 5-Stellung stark verschiedene nucleophile Potentiale [33]. Bei Umsetzungen mit α -Ketosäureestern erfolgt daher in neutralem und schwach saurem Medium [31–38] oder in organischen Solventien [39] die Primärkondensation zwischen der 5-Aminogruppe und der Ketofunktion und läßt 7-Hydroxypteridine (7) entstehen, während in

[16] *A. Albert*, *D. J. Brown* u. *H. C. S. Wood*, J. chem. Soc. (London) 1954, 3832.

[17] *M. D. Potter* u. *T. Henshall*, J. chem. Soc. (London) 1956, 2000.

[18] *R. M. Evans*, *P. G. Jones*, *P. J. Palmer* u. *F. F. Stephens*, J. chem. Soc. (London) 1956, 4106.

[19] *J. W. Daly* u. *B. E. Christensen*, J. Amer. chem. Soc. 78, 225 (1956).

[20] *W. R. Boon*, J. chem. Soc. (London) 1957, 2146, 2159.

[21] *G. P. G. Dick*, *W. E. Fidler* u. *H. C. S. Wood*, Chem. and Ind. 1956, 1424.

[22] *W. E. Fidler* u. *H. C. S. Wood*, J. chem. Soc. (London) 1957, 3980, 4157.

[23] *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. 90, 2582 (1957).

[24] *C. L. Leese* u. *G. M. Timmis*, J. chem. Soc. (London) 1958, 4104.

[25] *W. V. Curran* u. *R. B. Angier*, J. Amer. chem. Soc. 80, 6095 (1958).

[26] *D. J. Brown*, J. appl. Chem. 9, 203 (1959).

[27] *E. C. Taylor* u. *C. C. Cheng*, J. org. Chemistry 24, 997 (1959).

[28] *W. Pfeleiderer*, *E. Liedek*, *R. Lohrmann* u. *M. Rukwied*, Chem. Ber. 93, 2015 (1960).

[29] *W. Pfeleiderer* u. *R. Lohrmann*, Chem. Ber. 94, 12 (1961).

[30] *G. B. Elion*, *G. H. Hitchings* u. *P. B. Russel*, J. Amer. chem. Soc. 72, 78 (1950).

[31] *A. Albert*, *D. J. Brown* u. *G. Cheeseman*, J. chem. Soc. (London) 1952, 1620.

[32] *M. Matsuura*, *S. Nawa*, *H. Kakizawa* u. *Y. Hirata*, J. Amer. chem. Soc. 75, 4446 (1953).

[33] *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. 90, 2588 (1957).

[34] *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. 90, 2617 (1957).

[35] *W. Pfeleiderer* u. *M. Rukwied*, Chem. Ber. 94, 1 (1961).

[36] *W. Pfeleiderer* u. *M. Rukwied*, Chem. Ber. 95, 1591 (1962).

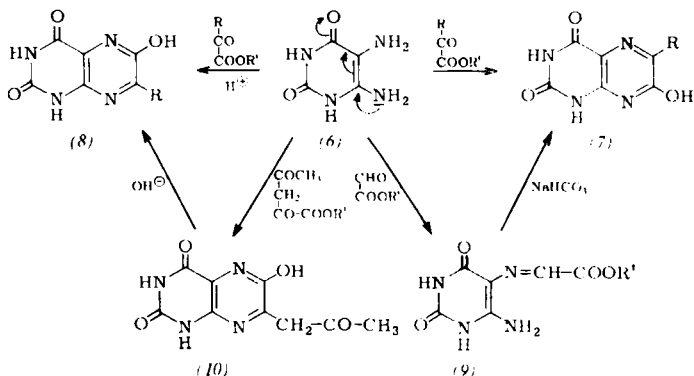
[37] *W. Pfeleiderer* u. *K. Deckert*, Chem. Ber. 95, 1597 (1962).

[38] *G. Nübel* u. *W. Pfeleiderer*, Chem. Ber. 95, 1605 (1962).

[39] *W. Pfeleiderer* u. *R. Lohrmann*, Chem. Ber. 94, 2708 (1961).

stark saurem Milieu durch die Protonierung der basischen 5-Aminogruppe die Moleküle zu einer umgekehrten Orientierung, d. h. zur Bildung von 6-Hydroxypteridinen (8) [40–42], gezwungen werden. Die Kondensationen mit Glyoxylsäureester verlaufen besonders glatt und einheitlich, wenn man zunächst die 5-Azomethin-carbonsäureester (9) darstellt und diese Schiff-basen unter milden Bedingungen mit Hydrogencarbonat-Lösung [33, 35, 43] cyclisiert.

2,4-Disubstituierte 6-Hydroxy-7-methylpteridine [(8), R=CH₃] werden am zweckmäßigsten über die 6-Hydroxy-7-acetonylpteridine (10) synthetisiert, die mit Alkalien leicht der Säurespaltung unterliegen und bei der

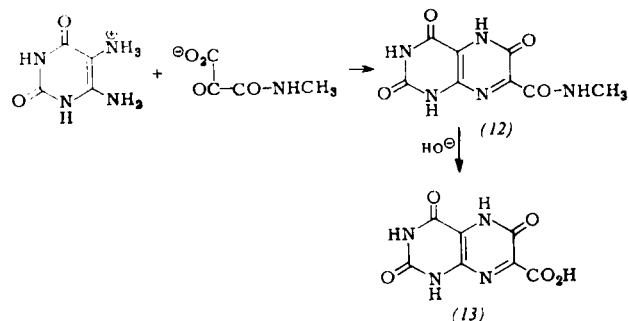
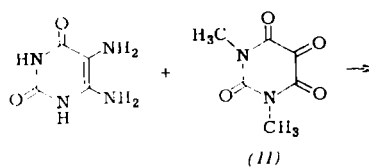


Kondensation von 4,5-Diaminopyrimidinen mit Acetonyloxalester [42] in reiner Form anfallen. Bei der direkten Kondensation mit Brenztraubensäure erhält man dagegen stets Gemische von Isomeren. 6-Hydroxy-7-alkylpteridine lassen sich neuerdings auch aus 2-Trifluormethyl-4-alkyl-5-oxazolonen und 6-Isopropoxy- oder 6-Oxidihydro-2,4,5-triaminopyrimidin darstellen [44].

7-Hydroxypteridin-6-carbonsäuren [(7), R=COOH] entstehen entsprechend mit Mesoxalester bei neutralem pH [34, 36, 38, 39, 45] oder mit Alloxan in wässrigem Alkali [46–48]. Die Darstellung der isomeren 6-Hydroxypteridin-7-carbonsäuren [(8), R=COOH] aus denselben Substanzen macht Schwierigkeiten, da durch pH-Variation lediglich eine Verschiebung des Isomeren-Verhältnisses in Richtung auf die 6-Hydroxyderivate erreicht wird.

Eine neuartige Synthesemöglichkeit bietet die Umsetzung der freien 4,5-Diaminopyrimidine mit 1,3-Dimethylalloxan (11) [49, 50]. Das alkali-labile Dimethylalloxan wird durch die heterocyclische Base zum Monomethylamid der Mesoxalsäure gespalten, das sich dann

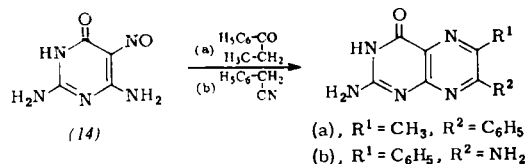
- [40] A. Albert u. D. J. Brown, J. chem. Soc. (London) 1953, 74.
 [41] F. Korte, Chem. Ber. 87, 1062 (1954).
 [42] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 90, 2604 (1957).
 [43] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 92, 3190 (1959).
 [44] F. Weygand [14].
 [45] G. B. Elion u. G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. 75, 4311 (1953).
 [46] E. C. Taylor u. H. M. Loux, Chem. and Ind. 1954, 4109.
 [47] E. C. Taylor u. H. M. Loux, J. Amer. chem. Soc. 81, 2474 (1959).
 [48] W. Pfeleiderer u. E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 82, 3765 (1960).
 [49] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 90, 2624 (1957).
 [50] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 95, 749 (1962).



unter Salzbildung mit der stärker basischen 5-Amino-Gruppe des Diamins so orientiert, daß in der Ringschlußreaktion die 6-Hydroxypteridin-7-carbonsäure-N-methylamide (12) bevorzugt gebildet werden. Sie lassen sich alkalisch zu den Säuren (13) verseifen.

2. Synthesen mit Nitrosopyrimidinen

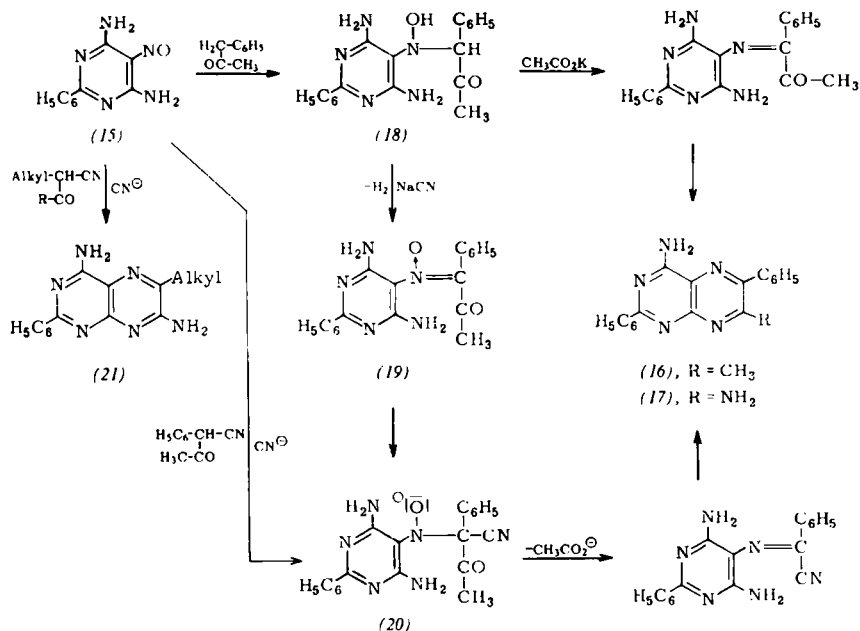
Pteridine lassen sich auch nach dem erstmals von Timmis [51] aufgezeigten Syntheseprozess gewinnen. Die Kondensation von 4-Amino-5-nitrosopyrimidinen wie (14) gelingt nicht nur mit Ketonen [52–54, 59] und Aldehyden [54, 59], sondern auch mit Nitrilen [55–61] und Estern [59–61], die eine zur funktionellen Gruppe benachbarte aktivierte Methylengruppe besitzen.



Die Möglichkeiten zu Pteridin-Synthesen wurden in neuester Zeit durch die Arbeiten von Pachter [59] erweitert: 5-Nitroso-4,6-diamino-2-phenylpyrimidin (15) liefert bei der Umsetzung mit Benzylmethylketon in Gegenwart von Kaliumacetat das 4-Amino-7-methyl-

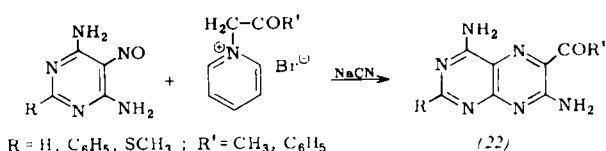
- [51] G. M. Timmis, Nature (London) 164, 139 (1949); U.S.-Pat. 2581889 (1952), Erf.: G. M. Timmis.
 [52] D. G. Felton u. G. M. Timmis, J. chem. Soc. (London) 1954, 2881.
 [53] D. G. I. Felton, T. S. Osdene u. G. M. Timmis, J. chem. Soc. (London) 1954, 2895.
 [54] G. P. G. Dick, H. C. S. Wood u. W. R. Logan, J. chem. Soc. (London) 1956, 2131.
 [55] R. G. W. Spicknett u. G. M. Timmis, J. chem. Soc. (London) 1954, 2887.
 [56] T. S. Osdene u. G. M. Timmis, J. chem. Soc. (London) 1955, 2036.
 [57] U.S.-Pat. 2975180 (1961), Erf.: T. S. Osdene u. E. C. Taylor.
 [58] J. Weinstock [14].
 [59] I. J. Pachter [14].
 [60] T. S. Osdene [14].
 [61] T. S. Osdene u. G. M. Timmis, J. chem. Soc. (London) 1955, 2038.

2,6-diphenylpteridin (16), bei Anwesenheit von Cyanid-Ionen jedoch unerwartet das 4,7-Diamino-2,6-diphenylpteridin (17). Weitere Beispiele lehrten übereinstimmend und in Analogie zu früheren Beobachtungen [59], daß die Acylgruppen im Keton durch das Cyanid-Ion verdrängt werden.

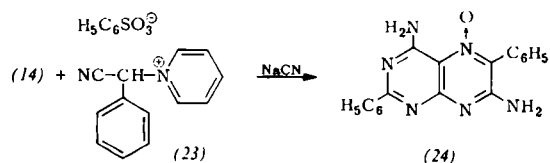


Die bevorzugte Dehydrierung von Hydroxylamin-Derivaten der Art (18) ist nicht ohne Parallele [62,63]. Das Auftreten der Zwischenstufe (20) erklärt auch die glatte Bildung von (17) aus (16) und Phenylacetonitril in Gegenwart von Alkali. Mit dieser Reaktion wurden aus Alkyl-acylacetonitrilen 6-Alkyl-7-aminopteridine (21) zugänglich, die sich aus 5-Nitroso-4-aminopyrimidinen und Alkylcyaniden nicht darstellen ließen.

Phenacyl- und Acetonyl-pyridiniumsalze eignen sich sehr gut zur Synthese von 7-Aminopteridyl-ketonen (22), da sie sich in Gegenwart von NaCN wie β -Ketonitrile [64] verhalten. Auf gleicher Basis erhält man Pteridin-5-



oxyde (24), wenn das aus Benzolsulfonsäure- α -cyanbenzylester und Pyridin zugängliche Pyridiniumsalz (23) mit einem 5-Nitroso-4-aminopyrimidin reagiert.



[62] F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 298 (1947).

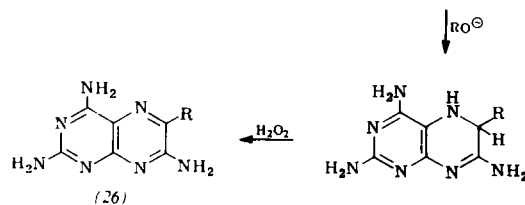
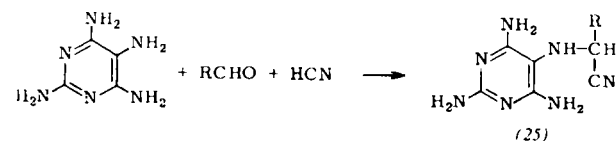
[63] A. Schönberg u. R. Michaelis, J. chem. Soc. (London) 1937, 627; E. Bergmann, J. chem. Soc. (London) 1937, 1628; F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2583 (1938); F. Barrow u. F. J. Thorneycroft, J. chem. Soc. (London) 1939, 769; H. L. de Waal u. C. v. d. M. Brink, Chem. Ber. 89, 636 (1956); D. C. Dittmer u. J. M. Kolter, J. org. Chemistry 27, 56 (1962).

[64] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 605 (1953).

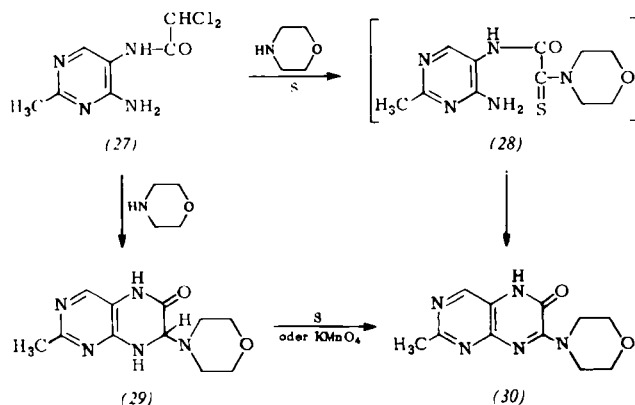
3. Weitere Synthesen über o-Diaminopyrimidine

Eine weitere Variante, den Pyrazinring an ein 4,5-Diaminopyrimidin anzugliedern, besteht in der Umsetzung dieser o-Diamine mit Aldehyden und HCN [59,65,66].

Es bilden sich zunächst 4-Amino-5-(α -cyanalkylamino)pyrimidine (25), die nach der Isolierung alkalisch cycli-



siert und dann durch Oxydation in 7-Amino-6-alkylpteridine (26) übergeführt werden können.



[65] F. F. Blicke u. H. C. Godt, J. Amer. chem. Soc. 76, 2798 (1954).

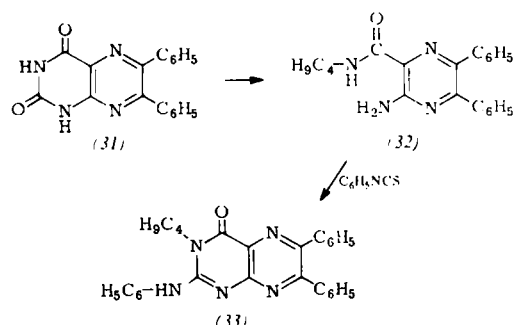
[66] M. Polonovski in Ciba Foundation Symposium on Chemistry and Biology of Pteridines. Churchill, London 1954, S. 171.

Als neuartige Ringschlußreaktion darf die Umsetzung von 5-Dichloracetyl-amino-4-aminopyrimidinen (27) [67] unter den Bedingungen einer Kindler-Reaktion mit Schwefel/Morpholin angesehen werden. Die resultierenden 6-Hydroxy-7-aminopteridine (30) werden entweder über die nicht faßbaren Thiooxamid-Derivate (28) oder über die 7.8-Dihydropteridine (29), die nur mit Morpholin zugänglich sind, gebildet.

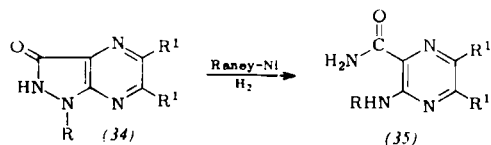
4. Synthesen, die von Pyrazinderivaten ausgehen

Pteridin-Synthesen, die sich auf die schlecht zugänglichen Pyrazinderivate als Ausgangsverbindungen gründen, wurden nur vereinzelt angewendet. Die Umsetzung von 2-Chlorpyrazin-3-carbonsäureestern mit Guanidinsalzen [68] eignet sich zur Darstellung von Pterinen. Bei der Cyclisierung der 2-Aminopyrazin-3-hydroxamsäure oder des 2-Aminopyrazin-3-carbonsäurehydrazids resultieren 3-Hydroxy- [69] bzw. 3-Amino-4-oxodihydropteridine [70, 71].

Die aminolytische und hydrolytische Ringöffnung geeigneter Pteridinderivate (31) zu 2-Aminopyrazin-3-carbonsäureamiden (32) und deren Cyclisierung zu neuen Pteridinen (33) ermöglicht zahlreiche Variationen



und kann auf breiter Basis angewendet werden [72, 73]. Eine originelle Synthese von 2-Aminopyrazin-3-carbonsäureamiden (35) macht sich die reduktive Ringsprengung der aus 4,5-Diaminopyrazolonon und 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen zugänglichen 3-Hydroxypyrazolo[b]pyrazine (34) [74] zunutze.



[67] P. Schmidt [14].

[68] G. P. G. Dick u. H. C. S. Wood, J. chem. Soc. (London) 1955, 1379.

[69] W. B. Wright u. J. M. Smith, J. Amer. chem. Soc. 77, 3927 (1955).

[70] E. C. Taylor, O. Vogl u. P. K. Loeffler, J. Amer. chem. Soc. 81, 2479 (1959).

[71] F. Dalacker u. G. Steiner, Liebigs Ann. Chem. 660, 98 (1962).

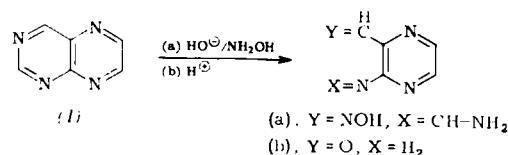
[72] E. C. Taylor, J. A. Carbon u. D. R. Hoff, J. Amer. chem. Soc. 75, 1904 (1953).

[73] E. C. Taylor, R. B. Garland u. C. F. Howell, J. Amer. chem. Soc. 78, 210 (1956).

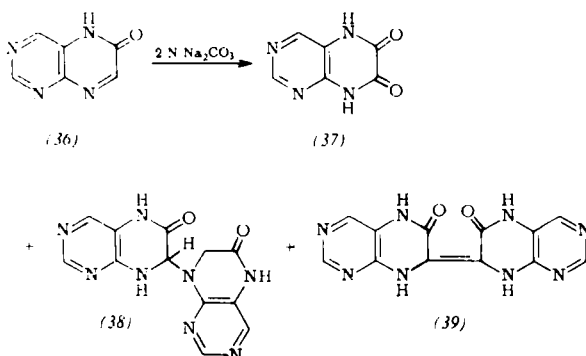
[74] T. S. Osdene u. E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 78, 5451 (1956); E. C. Taylor, J. W. Barton u. T. S. Osdene, J. Amer. chem. Soc. 80, 421 (1958).

II. Reaktionen

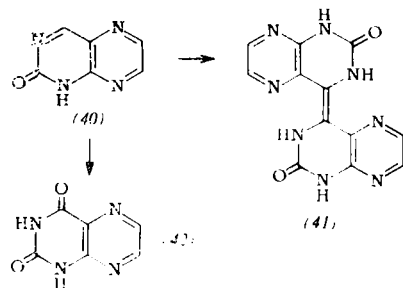
Die Reaktionen der Pteridine werden durch Art und Zahl der Substituenten beeinflusst. Der Grundkörper, das Pteridin (1), ist relativ instabil. Die Gründe dafür sind in der Anhäufung von vier Stickstoffatomen im Ring, ihrer besonderen Stellung zueinander sowie ihrer Wechselwirkung mit den zehn π -Elektronen zu suchen, was einer starken Verminderung des heteroaromatischen Charakters gleichkommt. Pteridin (1) wird sowohl durch Säuren als auch durch Alkalien unter Ringöffnung abgebaut [75], wobei die Tendenz zum hydrolytischen An-



griff am Pyrimidinring mit Elektronendichteberechnungen [76], die diesem Diazin die größere Polarität zuzuwenden, in Einklang steht. Mit zunehmender Zahl starker Elektronendonator-Gruppen wie OH, NH₂, SH, N(CH₃)₂ wird das Elektronendefizit kompensiert und das Pteridin-Ringsystem erhält seine, von den natürlichen Pteridinen her bekannte Stabilität [77]. Die Mittelstellung der monosubstituierten Pteridine ist nicht nur



formaler Natur, sondern äußert sich auch, wie am Beispiel der Monohydroxy-Derivate gezeigt werden konnte, in unerwarteten Reaktionen. So entstehen bei der Behandlung von 6-Hydroxypteridinen (36) mit kochender Sodalösung die drei Substanzen (37), (38) und (39) [78].



[75] A. Albert, D. J. Brown u. H. C. S. Wood, J. chem. Soc. (London) 1956, 2066.

[76] A. Albert, Quart. Rev. 6, 213 (1952).

[77] A. Albert, D. J. Brown u. G. Cheeseman, J. chem. Soc. (London) 1952, 4219.

[78] A. Albert, J. chem. Soc. (London) 1955, 2690.

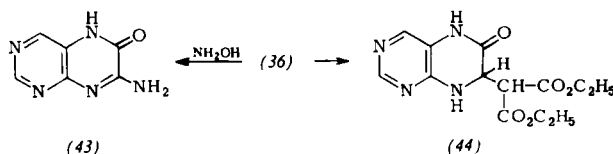
Das 2-Hydroxy-Isomere (40) wird durch kochendes, wäßriges Alkali unter Stickstoff zu (41) [79] und in Gegenwart von Luft zu Lumazin (42) oxydiert.

1. Nucleophile Reaktionen

Elektrophile Substitutionen, wie Nitrierungen, Nitrosierungen, Sulfonierungen oder Halogenierungen an den Ring-Kohlenstoffatomen, sind in der Pteridinreihe nach wie vor unbekannt.

Der nucleophile Austausch von Chloratomen, Mercapto-, Alkylmercapto-, Amino- und substituierten Aminogruppen dagegen gehört zu den häufigsten Umwandlungen. Die aus den Hydroxypteridinen mit $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ oder $\text{PCl}_5/\text{PCl}_3$ zugänglichen Chlorpteridine [16, 31, 35, 80–84] sind infolge der Nachbarstellung des Chlors zu Ring-Stickstoffatomen sehr reaktionsfähig und setzen sich glatt mit Ammoniak [31, 81, 82], Aminen [16, 31, 80, 84, 85], Alkoholen [16, 31, 35, 82–84] und Mercaptanen [84] um. Die Verdrängung der Mercapto- [80, 86] und Alkylmercapto-Gruppen [16, 86] durch Amine dürfte in den meisten Fällen eine normale $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am intakten Pteridinskelett sein, obwohl Befunde vorliegen, die eine intermediäre Ringsprengung möglich erscheinen lassen, wie sie bei der Umwandlung von Aminogruppen in substituierte Aminfunktionen diskutiert [85] wird.

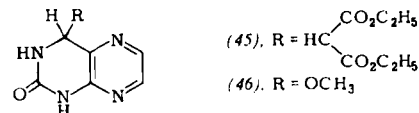
Nucleophile Additionen an Pteridinen gewinnen ebenfalls an Bedeutung, da vor allem der stark polare Charakter der 7,8-Doppelbindung der 6-Hydroxypteridine für diese Reaktion prädestiniert zu sein scheint. Das 6-Hydroxypteridin (36) addiert nicht nur Wasser, Ammoniak, Hydroxylamin [zu (43)], ein zweites Molekül 6-Hydroxypteridin oder 7,8-Dihydro-6-hydroxypteridin [78], sondern nimmt im alkalischen Medium auch CH-acide Verbindungen [87] wie Malonester [zu (44)], Cyanessigester und Aceton auf.



Das 2-Hydroxypteridin (40) zeigt unter sorgfältig einzuhaltenden Bedingungen mit Acetylaceton, Malon-, Acetessig- und Cyanessigester, nicht aber mit Aceton, in

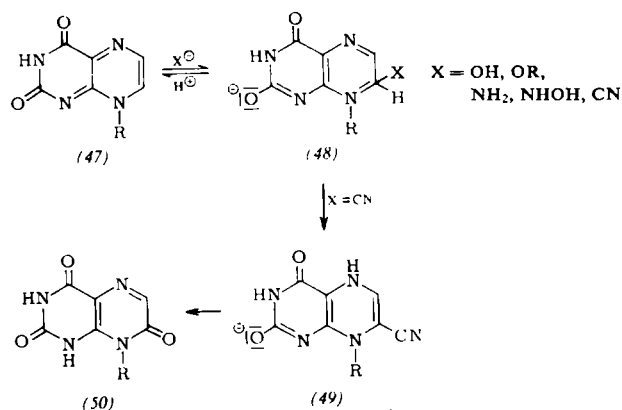
- [79] A. Albert u. F. Reich, J. chem. Soc. (London) 1960, 1370.
 [80] E. C. Taylor u. C. K. Cain, J. Amer. chem. Soc. 73, 4384 (1951).
 [81] A. Albert, J. H. Lister u. C. Pedersen, J. chem. Soc. (London) 1956, 4621.
 [82] E. C. Taylor u. W. R. Sherman, J. Amer. chem. Soc. 81, 2464 (1959).
 [83] W. Pfeleiderer u. F. Reisser, Chem. Ber. 95, 1621 (1962).
 [84] DAS 1088969 (27. Juni 1957), Dr. Karl Thomae G.m.b.H., Erf.: I. Roch.
 [85] E. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 74, 1648 (1952).
 [86] E. C. Taylor u. C. K. Cain, J. Amer. chem. Soc. 74, 1644 (1952).
 [87] A. Albert u. F. Reich, J. chem. Soc. (London) 1961, 127.

gleicher Weise Michael-Additionen [88], z. B. zu (45) und (46).



Die resultierenden 7,8- und 3,4-Dihydro-Derivate autoxydieren nicht und unterscheiden sich darin von den entsprechenden Additionsprodukten mehrfach substituierter 6-Hydroxypteridine, etwa dem Xanthopterin (4) [89, 90], dessen Dihydro-Verbindungen infolge der gesteigerten Aromatisierungstendenz normalerweise nicht gefaßt werden können.

Auch 8-Alkyl-4-oxodihydropteridine (47) [91, 92] lagern nucleophile Agentien in 7-Stellung an. (47) geht so, unter Aufgabe des chinoiden Elektronensystems, in ein 7,8-Dihydropteridin-Derivat (48) über. Bei Aus-



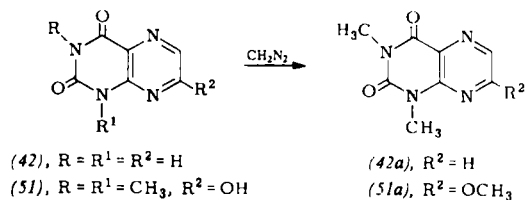
schluß von Licht sind derartige Reaktionen normalerweise reversibel. Bei der Einführung von Substituenten (z. B. CN) mit negativem mesomerem Effekt bildet sich dagegen unter 7,5-Prototropie ein 5,8-Dihydropteridin (49), das momentan autoxydiert und in ein 7-Oxo-dihydropteridin (50) übergeht.

2. Alkylierungen

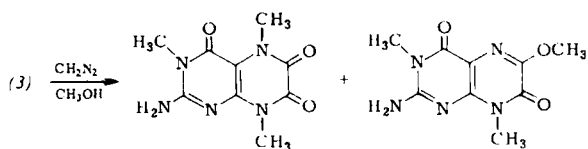
Eine weitere große Gruppe von Reaktionen bilden die Alkylierungen, vornehmlich der sehr zahlreichen Hydroxypteridine. Die 1,3,5,8-Anordnung der Stickstoffatome im Pteridinsystem führt bei den Hydroxy-Derivaten insofern zu Komplikationen, als durch die Nachbarschaft der Hydroxylgruppen zu mindestens einem Heteroatom die Voraussetzung für eine Lactam-Iminol-Tautomerie gegeben ist. Dies läßt erwarten, daß die Alkylierungen nicht eindeutig verlaufen, sondern in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen, dem Alkylierungsmittel und der Natur des cyclischen Säureamids zu einer O- oder/und N-Substitution [93] führen.

- [88] A. Albert u. C. F. Howell, J. chem. Soc. (London) 1962, 1591.
 [89] F. Korte u. H. Bannuscher, Liebigs Ann. Chem. 622, 126 (1959).
 [90] M. Viscontini u. M. Piraux, Helv. chim. Acta 45, 1000 (1962).
 [91] T. Rowan, H. C. S. Wood u. P. Hemmerich, Proc. chem. Soc. 1961, 260.
 [92] P. Hemmerich [14].
 [93] R. Gompper, Chem. Ber. 93, 187 (1960).

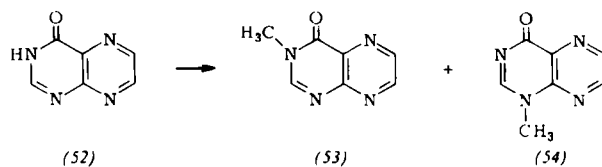
Am wenigsten ist der Reaktionsablauf bei Methylierungen mit Diazomethan vorauszusehen: hier beobachtet man sowohl ausschließliche N- [23,31,54] und O-Methylierungen [32,34,42,94], wie die Beispiele des Lumazins (42) [23] und 1.3-Dimethyl-7-hydroxy-lumazins



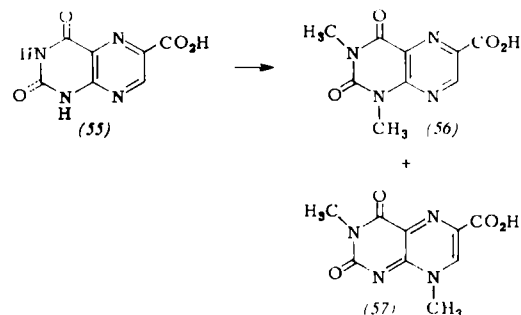
(51) [34] zeigen, als auch die Bildung von Gemischen der möglichen O- und N-Methyl-Derivate [75,95], z. B. am Leukopterin (3).



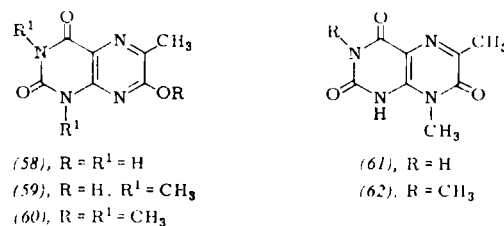
Bedeutend übersichtlicher verlaufen Methylierungen mit Dimethylsulfat in wäßrigem Alkali [35,75,94,96–99] oder in Methanol bei Gegenwart von Alkoholat [75], da unter diesen Bedingungen die mesomeren Anionen als nucleophile Partner des Dimethylsulfats fungieren und auf Grund des S_N2-Charakters der Reaktion bevorzugt mit ihren nucleophilsten Zentren [93,100], den Ring-Stickstoffatomen, in Aktion treten. Die N-Methylierung findet aus energetischen Gründen normalerweise an dem der Carbonylgruppe benachbarten N-Atom statt. Da aber die N-Atome 1, 3 und 8 durch gegenseitige meta-Stellung in unmittelbarer Wechselwirkung stehen, darf es nicht überraschen, daß bestimmte mesomere Anionen auf Grund ihres multivalenten Charakters zu Gemischen von N-Methyl-Derivaten führen. Das Anion des 4-Hydroxypteridins (52) [75] etwa liefert neben dem 3-Methyl- (53) das 1-Methyl-4-oxodihydropteridin (54).



Aus der Lumazin-6-carbonsäure (55) [97] entsteht mit überschüssigem Dimethylsulfat/Alkali ein Gemisch aus 73 % der 1.3- (56) und 16 % der 3.8-Dimethyl-Verbindung (57).

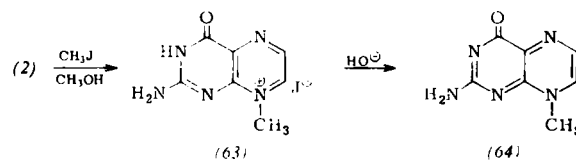


Sterische Faktoren können den Reaktionsverlauf beeinflussen, so daß die im 7-Hydroxy-6-methyl-lumazin (58) normale N-Methylierung bei seinem 1.3-Dimethyl-Derivat (59) [33] einer ausschließlichen O-Substitution zum 1.3.6-Trimethyl-7-methoxylumazin (60) weicht.



Partielle Methylierungen von Polyhydroxypteridinen haben ergeben, daß sterische Effekte auch eine Abweichung von der physikalisch-chemisch bestimmten Reihenfolge der Dissoziation der aciden H-Atome bedingen können. So wird das 6.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (61) [94] nicht gemäß der Sequenz N-1, N-3 zum 1.6.8-Trimethyl-, sondern zum 3.6.8-Trimethyl-Derivat (62) methyliert.

Führt man Alkylierungen, unter Bedingungen, wie sie zur Quaternierung gebräuchlich sind, mit Methyljodid in Methanol [101,102] oder mit Dimethylsulfat in Dimethylformamid bei Gegenwart von Essigsäure [97,99] durch, so müssen die tertiären N-Atome reagieren. Beim Pterin (2) kommt es zu einer transannularen Methylierung am N-Atom 8 [101,102]. Das Methojodid (63) kann durch Alkalien in das freie chinoide 8-Methylpterin (64) übergeführt werden. Auch bei Quaternierung



gen von Hydroxy-aminopteridinen wurden sterische Behinderungen durch benachbarte Substituenten festgestellt: das 3-Methyl-6-phenylpterin (65) liefert mit Dimethylsulfat/Eisessig/Dimethylformamid 63 % des 3.8-Dimethyl- (66) und nur 13 % des 1.3-Dimethyl-Derivates (67), während aus 3-Methyl-7-phenylpterin (68) ausschließlich das 1.3-Dimethyl-7-phenyl-2-imino-4-oxotetrahydropteridin (69) entsteht [99].

[101] D. J. Brown u. N. W. Jacobsen, Tetrahedron Letters 1960, 17.

[102] D. J. Brown u. N. W. Jacobsen, J. chem. Soc. (London) 1961, 4413.

[94] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 91, 1671 (1958).

[95] W. Pfeleiderer u. M. Rukwied, Chem. Ber. 94, 118 (1961).

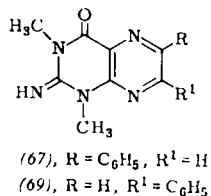
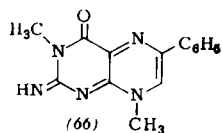
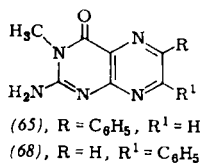
[96] R. B. Angier u. W. V. Curran, J. org. Chemistry 26, 2129 (1961).

[97] R. B. Angier u. W. V. Curran, J. org. Chemistry 27, 892 (1962).

[98] W. V. Curran u. R. B. Angier, J. org. Chemistry 27, 1366 (1962).

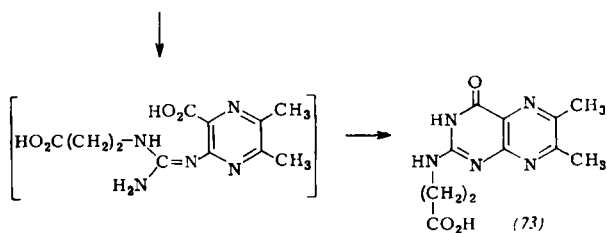
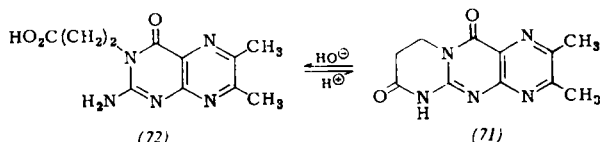
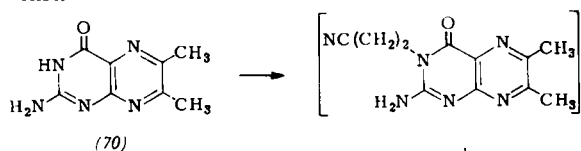
[99] R. B. Angier [14].

[100] N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood u. D. C. Iffland, J. Amer. chem. Soc. 77, 6269 (1955).



Aminopteridine [102, 103] verhalten sich bei Alkylierungen in Abwesenheit von Basen analog, d. h. sie werden an den Ring-N-Atomen quaterniert und nicht an den exocyclischen Aminogruppen substituiert.

Eine Parallele zu den alkalischen Alkylierungen bieten Cyanäthylierungen von Hydroxypteridinen mit Acrylnitril in Pyridin/Wasser: es findet Substitution an den N-Atomen der Lactam-Gruppierungen [98, 104] statt. Bei Anwesenheit geeigneter ortho-Substituenten kann es darüber hinaus zur Synthese höher kondensierter Ringsysteme kommen, wie die Umwandlung des 6.7-Dimethylpterins (70) in 2.3-Dimethyl-7.11-dioxo-6.7.8.9.10.11-tetrahydropyrimido[2.1-b]-pterin (71) [105] lehrt.



Unter milden alkalischen Bedingungen geht (71) in das 3-Carboxyäthyl-6.7-dimethylpterin (72) über, das als N-alkyliertes Pteridin mit heißer 1 N Natronlauge in Analogie zum 3-Methyl- [28, 101] und 3.6.7-Trimethylpterin [25] die in der Reihe der Stickstoffheterocyklen nicht seltene Dimroth-Umlagerung [106–108] zum 2-Carboxyäthylamino-6.7-dimethylpterin (73) zeigt.

[103] D. J. Brown u. N. W. Jacobsen, J. chem. Soc. (London) 1960, 1978.

[104] W. V. Curran u. R. B. Angier, J. org. Chemistry 26, 2364 (1961).

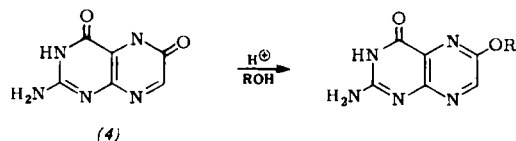
[105] R. B. Angier u. W. V. Curran, J. Amer. chem. Soc. 81, 5650 (1959).

[106] D. J. Brown [14].

[107] O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. 364, 183 (1909).

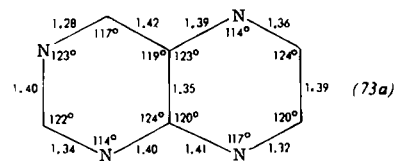
[108] J. Goerdeler u. W. Roth, Chem. Ber. 96, 534 (1963).

Die Überführung von 6-Hydroxypteridinen wie etwa (4), die am Pyrimidinteil des Moleküls zwei potentiell tautomere Gruppen tragen, in die 6-Alkoxy-Derivate durch Alkohol/H⁺ muß als neuartige Reaktion am Pteridinsystem [109] ebenfalls erwähnt werden. Die Reaktion ist keine Alkylierung im üblichen Sinne, sondern dürfte eine säurekatalysierte Addition der Alkohole an die Säureamid-Funktion mit anschließender Wasserabspaltung sein.



III. Strukturen

Formal ist das Pteridin (1) ein 1.3.5.8-Tetraaza-Derivat des Naphthalins. Chemisch haben beide Verbindungen jedoch nichts gemein, was man an den großen Unterschieden in der Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen leicht erkennt. Die Ring-N-Atome treten infolge ihres elektronegativen Charakters mit den π -Elektronen des Systems in Konkurrenz, lokalisieren diese teilweise und stören so die cyclische Mesomerie und vermindern die aromatische Stabilisierung. Die Röntgenstrukturanalyse [110] ergab eine planare Atomanordnung. Bindungswinkel und Bindungslängen [110, 111] zeigen, daß das Pteridin nicht zentrosymmetrisch ist (73a).



1. Tautomerie

Strukturprobleme entstehen in der Pteridin-Reihe durch die Tautomeriemöglichkeiten. Eingehende Untersuchungen der Tautomerieverhältnisse bei Hydroxypteridinen [23, 31, 34, 38, 42, 49, 94, 112–114], vor allem durch UV-spektroskopischen Vergleich mit O- und N-Methyl-Derivaten, ergaben, daß mit ganz wenigen Ausnahmen [33, 34, 94] und in Übereinstimmung mit den meisten α - und γ -Hydroxy-N-Heteroaromen [115], die energetisch begünstigten Lactamformen im Gleichgewicht

[109] W. Pfeleiderer, E. Liedek u. M. Rukwied, Chem. Ber. 95, 755 (1962).

[110] T. A. Hamor u. J. M. Robertson, J. chem. Soc. (London) 1956, 3586.

[111] R. H. Goodwin u. A. L. Porte, J. chem. Soc. (London) 1956, 3595.

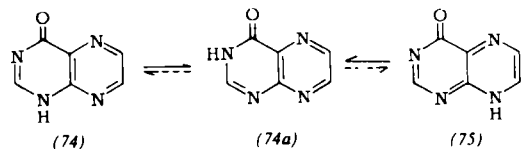
[112] D. J. Brown u. S. F. Mason, J. chem. Soc. (London) 1956, 3443.

[113] W. Pfeleiderer, Chem. Ber. 90, 2631 (1957).

[114] E. Lippert u. H. Prigge, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. physik. Chem. 64, 662 (1960).

[115] A. Albert, R. Goldacre u. J. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1948, 2240; A. Albert u. J. N. Phillips, *ibid.* 1956, 1294; S. F. Mason, *ibid.* 1957, 4874, 5010; 1958, 674; A. Albert: Heterocyclic Chemistry. The Athlone Press, London 1959, S. 52.

überwiegen. Da auch die vier Monohydroxypteridine als echte cyclische Säureamide (74a) vorliegen und nicht, wie dies etwa bei den 2-, 4- und 7-Hydroxypteridinen aus Valenzgründen möglich wäre, eine vinyloge Amidstruktur [(74), (75)] besitzen, darf man schließen,



daß die Mesomeriestabilisierung in der Form (74a) den größten Wert erreicht. Den seltenen Fall, daß eine Lactimform im Tautomeriegleichgewicht überwiegt, findet man vor allem bei 1,3-di- und 1-monosubstituierten 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridinen [33, 94] (Abb. 1) und bei den 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-6-carbonsäuren [34].

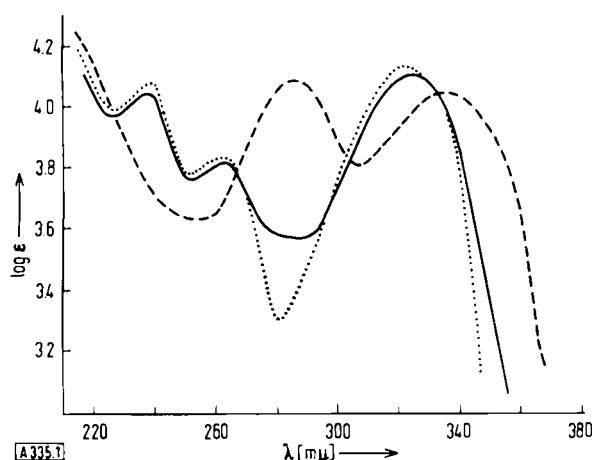
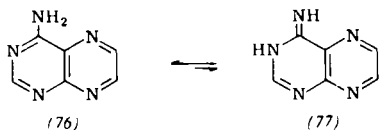


Abb. 1. UV-Absorptionsspektren der neutralen Moleküle des 1,3-Dimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins bei pH = 1,0 (—), des 1,3-Dimethyl-7-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridins bei pH = 5,0 (---) und des 1,3,8-Trimethyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridins bei pH = 6,0 (- - -).

Bei den Aminopteridinen [31, 77, 103] liegen weniger komplizierte Verhältnisse vor. Bis jetzt ist noch kein Beispiel bekannt geworden, in dem die normale exocyclische Aminform (76) [115] zugunsten einer tautomeren Iminodihydro-



Struktur (77) zurückgedrängt wäre. Zur Bestimmung der im Tautomeriegleichgewicht vorherrschenden Form eignet sich hier am besten ein Vergleich der basischen pK_a -Werte.

Auch Pteridinmoleküle mit Amino- und Hydroxy-Substituenten ordnen sich ausnahmslos den allgemeinen Regeln unter, da die gegenseitige Beeinflussung dieser potentiell tautomeren Gruppen aus energetischen Gründen nur die Existenz von Amino- und Lactamformen zuläßt. Die physikalischen Eigenschaften der natürlichen Pterine [28, 35–37, 95, 102] sind im wesentlichen durch diese beiden Strukturelemente bestimmt.

[116] A. Albert in: Ciba Foundation Symposium on Chemistry and Biology of Pteridines. Churchill, London 1954.

[117] A. Albert [14].

2. Reversible Hydratation

Mit der Festlegung tautomerer Formen sind aber die Strukturprobleme einiger Pteridine noch nicht vollständig gelöst. Wie vor allem die erstmals am 6-Oxo-dihydropteridin (37) [31, 116] beobachtete $C=N$ -Hydratation [117] lehrt, können weitere Faktoren die Verhältnisse komplizieren. Die bei der potentiometrischen Titration von (37) mit Alkali erhaltene Kurve verläuft ganz anders als die bei der Rücktitration mit Säure entstehende Kurve (Abb. 2).

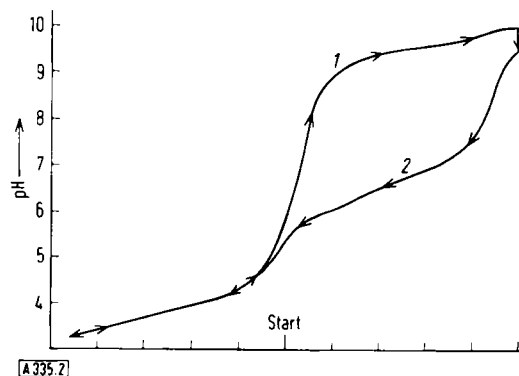
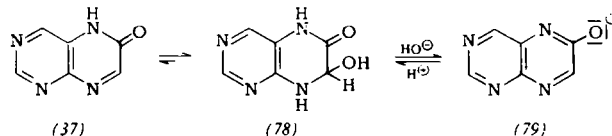


Abb. 2. Titration des 6-Oxo-dihydropteridins mit Alkali (Kurve 1) und Rücktitration mit Säure (Kurve 2).

Die beiden aus den Kurven abgeleiteten pK_a -Werte 9,7 und 6,7 beruhen nicht auf einer Ringöffnung oder Tautomerie, sondern bedeuten, daß (37) als Neutalmolekül ein Hydrat (78) mit kovalent gebundenem Wasser ist, während das Anion (79) bevorzugt wasserfrei vorliegt [78].



Die Position des addierten Wassers konnte UV- und IR-spektroskopisch, sowie durch milde Oxydation zum 6,7-Dioxo-tetrahydropteridin gesichert werden [111]. Eine weitere Möglichkeit, die Additionsstelle zu bestimmen, besteht im potentiometrischen und UV-spektroskopischen Vergleich mit den entsprechenden C-Methyl-Derivaten [88, 118], in denen die Methylgruppen aus überwiegend sterischen Gründen eine Hydratation der benachbarten Doppelbindung verhindern. Berücksichtigt man, daß die kovalenten Hydrate Dihydro-Derivate der wasserfreien Formen sind, so werden auch die Unterschiede in der UV-Absorption und der Säure- und Basenstärke beider Reihen verständlich.

Die reversible kovalente Hydratation ist nicht auf Neutalmoleküle und die 7,8-Stellung von 6-Hydroxypterinen [119, 120] beschränkt. Man beobachtet sie auch außerhalb der Pteridinreihe [116, 121–125] meist an stark polaren, unsub-

[118] A. Albert, C. F. Howell u. E. Spinner, J. chem. Soc. (London) 1962, 2595.

[119] D. D. Perrin u. Y. Inoue, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 342.

[120] Y. Inoue u. D. D. Perrin, J. chem. Soc. (London) 1962, 2600.

[121] A. Albert, W. L. F. Armarego u. E. Spinner, J. chem. Soc. (London) 1961, 2689.

[122] A. Albert, W. L. F. Armarego u. E. Spinner, J. chem. Soc. (London) 1961, 5267.

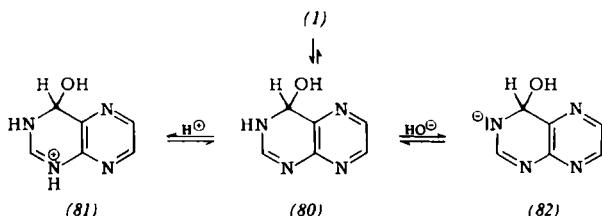
[123] W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London) 1962, 561.

[124] W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London) 1962, 4094.

[125] W. L. F. Armarego, J. chem. Soc. (London) 1962, 5030.

stituierten C=N-Doppelbindungen. Das Neutramolekül des 2-Hydroxypteridins und das Kation des 2-Aminopteridins addieren Wasser in 3,4-Stellung und schließen sich damit dem Verhalten des Pteridins (1) an [126].

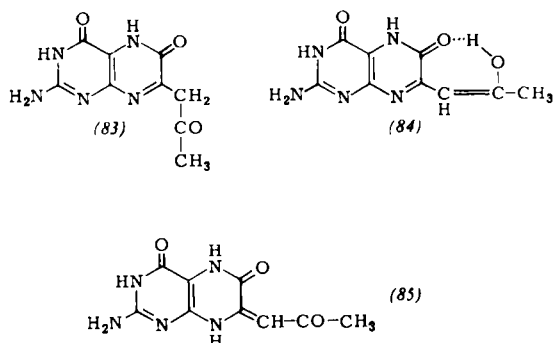
Pteridin (1) steht in wäßriger Lösung mit seiner 4-Hydroxy-3,4-dihydro-Form (80) im Gleichgewicht, die sowohl im sauren als auch im alkalischen Bereich als Kation (81) bzw. Anion (82) erhalten bleibt. Das erklärt den relativ hohen pK_a -Wert des Pteridins und die Existenz eines Anions.



3. Ergebnisse physikalisch-chemischer Untersuchungen

Wertvolle Informationen vermittelt auch die Polarographie [127–133] der Pteridine. Da normalerweise zwei Stufen auftreten, können übereinstimmende Konstitutionsmerkmale verschiedener Moleküle an den Halbstufenpotentialen erkannt werden. Die Zusammenhänge zwischen den Halbstufenpotentialen der Reduktion, den Dissoziationskonstanten und der Wellenzahl der zweiten $\pi \rightarrow \pi$ -Bande der UV-Absorption dürfen, ebenso wie die Additivität der polarographisch gewonnenen substituentenabhängigen Strukturinkremente [129] als erste Beziehungen zwischen polarographischer Reduzierbarkeit und Struktur gewertet werden [131].

Die Protonenresonanz-Spektroskopie eignet sich zur Klärung von Strukturfragen [134]. Die meist übersichtlichen Spektren können durch Deuterierungen weiter vereinfacht werden. So wurde unter anderem gefunden, daß für das 7-Acetyl-xanthopterin (83) nur die



[126] D. D. Perrin, J. chem. Soc. (London) 1962, 645.

[127] Y. Ashahi, J. pharmac. Soc. Japan 79, 1548, 1554, 1559, 1565, 1570, 1574 (1959).

[128] J. Komenda, Collect. czechoslov. chem. Commun. 24, 903 (1959).

[129] J. Komenda, L. Kisova u. J. Koudelka, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 1020 (1960).

[130] J. Komenda u. D. Laskafeld, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 199 (1962).

[131] J. Komenda, Collect. czechoslov. chem. Commun. 27, 212 (1962).

[132] J. Komenda [14].

[133] H. Rembold [14].

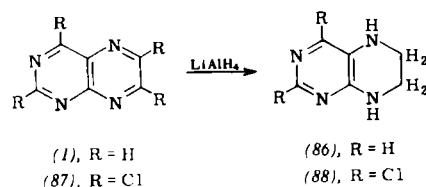
[134] W. v. Philipsborn [14].

Struktur (85) in Frage kommt. Die Verbindung kann weder eine $-CH_2$ -Gruppe besitzen, noch in der tautomeren Enolform (84) vorliegen.

IV. Hydrierte Pteridine

1. 5.6.7.8-Tetrahydro-Derivate

Hydrierte Pteridine haben erst in neuester Zeit, nachdem man in der Natur Dihydro- und Tetrahydropteridine entdeckt hatte, die ihnen gebührende Beachtung gefunden. Man versteht die chemischen und physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen am besten, wenn man vom 5.6.7.8-Tetrahydropteridin (86) ausgeht. Daß (86) durch Reduktion von (1) mit $LiAlH_4$



oder durch stufenweise reduktive Enthaloxygenierung von 2,4,6,7-Tetrachlorpteridin (87) über das 2,4-Dichlor-5.6.7.8-tetrahydropteridin (88) entsteht [82], entspricht dem Verhalten der beiden Diazine, die das Pteridin-System aufbauen: Pyrazine [135] werden relativ leicht reduziert, während sich Pyrimidine [136, 137], speziell im alkalischen Medium, nur sehr schwer hydrieren lassen.

Im Gegensatz zum instabilen Pteridin (1) ist die Tetrahydro-Verbindung (86) gegenüber kochender 1 N HCl oder 1 N NaOH beständig und scheint auch durch Licht nicht verändert zu werden. Alle Versuche, (86) zu (1) zurückzuoxydieren, schlugen bisher fehl. Der mit der Reduktion des Pyrazinringes verbundene Übergang vom Pteridinsystem zum 4,5-disubstituierten Pyrimidin-Derivat muß also einer Erhöhung des heteroaromatischen Charakters gleichkommen, so daß die Oxydation von (86) zu (1) nur unter energischen Bedingungen möglich wird, unter denen sich das Oxydationsprodukt weiter verändert.

Werden in die Dihydro- und Tetrahydropteridine in 2- und 4-Stellung des Pyrimidinringes nacheinander Substituenten erster Ordnung eingebaut, so weicht die extreme Stabilität von (86) in dem Maße einer Oxydationsempfindlichkeit, wie die Elektronendonator-Eigenschaften der Substituenten zunehmen.

Während die Alkyl-Derivate [138–141] des 5.6.7.8-Tetrahydropteridins zu den stabilen Vertretern zählen und

[135] I. J. Krems u. P. E. Spoerri, Chem. Reviews 40, 279 (1947).

[136] B. Lythgoe u. L. S. Rayner, J. chem. Soc. (London) 1951, 2323.

[137] E. B. Brown u. T. B. Johnson, J. Amer. chem. Soc. 45, 2702 (1923).

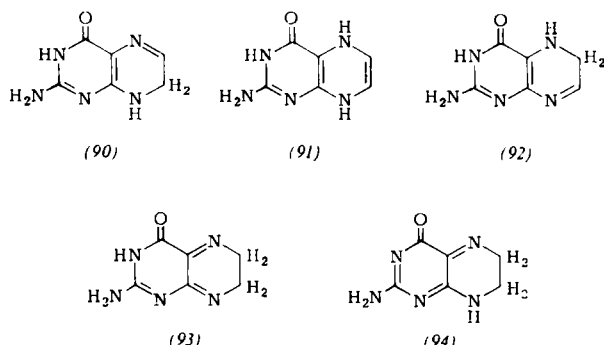
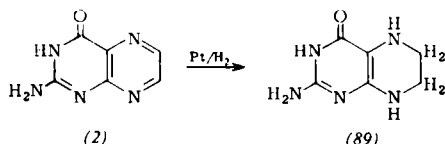
[138] J. H. Lister u. G. R. Ramage, J. chem. Soc. (London) 1953, 2234.

[139] J. H. Lister, G. R. Ramage u. E. Coates, J. chem. Soc. (London) 1954, 4109.

[140] P. R. Brook u. G. R. Ramage, J. chem. Soc. (London) 1955, 896.

[141] P. R. Brook u. G. R. Ramage, J. chem. Soc. (London) 1957, 1.

die 2- oder 4-monosubstituierten Hydroxy- und Amino-Derivate von Dihydro- und Tetrahydropteridinen [138, 139, 142, 143] isolierbare und im festen Zustand haltbare Substanzen sind, unterliegen die durch potentiell tautomere Gruppen 2,4-disubstituierten 5.6.7.8-Tetrahydropteridine [82, 143, 144, 145] rascher Autoxydation.

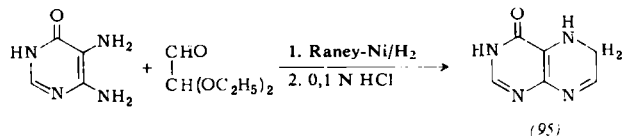


Oxydiert man das aus (2) durch katalytische Reduktion gebildete 5.6.7.8-Tetrahydropterin (89) mit Luft, so scheinen drei [145] der theoretisch möglichen fünf Dihydropterine [(90)–(94)] zu entstehen. In ihrer Struktur eindeutig gesichert sind bis jetzt aber nur das 7.8-Dihydropterin (90) [146] und sein 6-Methyl-Derivat [147, 148].

Einen wichtigen Beitrag zu den noch ungelösten Problemen der hydrierten Pteridine liefern die systematischen Untersuchungen über die Reduktion von Mono- und Polyhydroxypteridinen [142] mit Kaliumborhydrid, Natriumdithionit, Kalium- und Natriumamalgam sowie mit Wasserstoff über Pt, Pd oder Raney-Nickel.

2. Direkte Synthese von Hydropteridinen

Die reduktive Kondensation von Glyoxalmonoacetal mit 4,5-Diaminopyrimidinen ist die erste direkte Synthese von 5.6-Dihydropteridinen (95) [142].



7.8-Dihydropteridine (96) gewinnt man am zweckmäßigsten nach dem Boonschen Syntheseprinzip [20,

[142] A. Albert u. S. Matsuura, J. chem. Soc. (London) 1961, 5131.

[143] A. Albert u. S. Matsuura, J. chem. Soc. (London) 1962, 2162.

[144] M. Viscontini u. H. R. Weilenmann, Helv. chim. Acta 41, 2170 (1958).

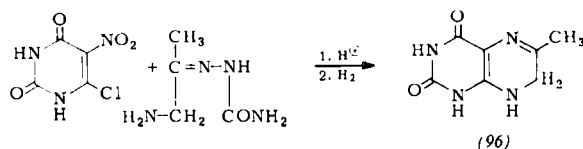
[145] M. Viscontini u. H. R. Weilenmann, Helv. chim. Acta 42, 1854 (1959).

[146] H. C. S. Wood [14].

[147] W. R. Boon u. T. Leigh, J. chem. Soc. (London) 1951, 1497.

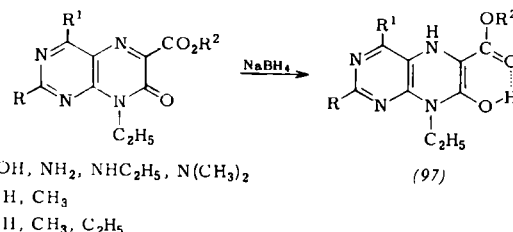
[148] W. Pfeleiderer u. H. Zondler, unveröffentlicht.

142, 146, 147, 149–151] aus 4-Chlor-5-nitropyrimidinen oder 4-Chlor-5-benzolazo-pyrimidinen und α -Aminocarbonsäureestern, α -Aminoketonen oder α -Aminoaldehyden.

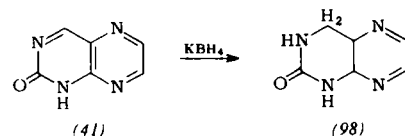


3. Reduktionen mit Borhydriden

Ein überraschendes Ergebnis hatte die Reduktion 8-substituierter 7-Oxodihydropteridin-6-carbonsäure-Derivate [48, 152] mit Natriumborhydrid: Bei freier oder alkylsubstituierter 4-Stellung entstanden stabile Dihydropteridine mit beträchtlich bathochrom verschobener langwelliger UV-Absorptionsbande. Da sich 5.6-Dihydro- und 5.6.7.8-Tetrahydropteridine spektroskopisch wie die entsprechenden 4.5-Diaminopyrimidin-Derivate verhalten, mußte im vorliegenden Fall ein neuartiges chromophores Pteridinsystem entstanden sein. Es wurde eine 5.8-Dihydro-Struktur (97) vorgeschlagen, die mit allen chemischen und physikalischen Befunden in Einklang steht. Die Bildung und Beständigkeit von (97) ist in der zusätzlichen Stabilisierung durch intramolekulare Wasserstoffbrücken begründet.



Die Reduktion von 2-Hydroxypteridin (41) im alkalischen Milieu zum 3,4-Dihydro-2-hydroxypteridin (98) [142] ist das erste Beispiel, bei dem der Pyrimidin- vor dem Pyrazinring reaktiv angegriffen wird.



4. Derivate des 7.8-Dihydropterins

Die Bedeutung partiell hydrierter Pteridine liegt in ihrem interessanten chemischen (und möglicherweise biochemischen) Verhalten [146, 153]. Bei der Rückoxydation von 5.6.7.8-Tetrahydropterin (89) in Gegen-

[149] Brit. Pat. 677 342 (1952), Erf.: W. R. Boon u. T. Leigh.

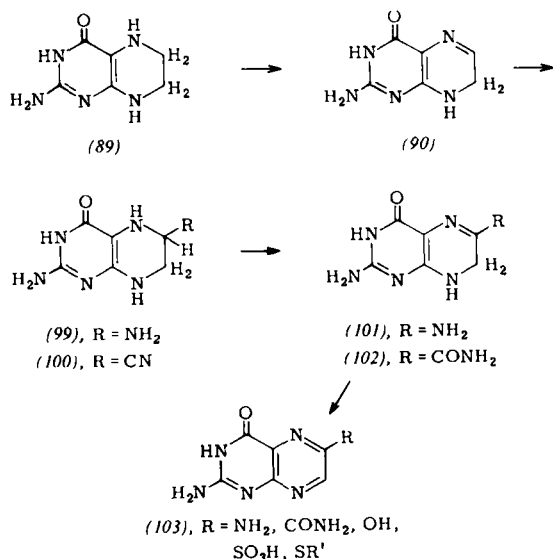
[150] W. R. Boon u. W. G. Jones, J. chem. Soc. (London) 1951, 591.

[151] T. Neilson u. H. C. S. Wood, J. chem. Soc. (London) 1962, 44.

[152] E. C. Taylor [14].

[153] H. S. Forrest [14].

wart nucleophiler Agentien [145, 146, 154–156] treten 6-substituierte Pterine (103) auf. Wahrscheinlich verläuft diese Reaktion über das 7,8-Dihydropterin (90) [146], das am stärksten elektrophil ist.



Eine Bestätigung für diese Reaktionsfolge ist sowohl die glatte Addition von Ammoniak an (90) zum 6-Amino-5,6,7,8-tetrahydropterin (99) und dessen Oxydation über das 6-Amino-7,8-dihydropterin (101) zum 6-Aminopterin [(103); $R = NH_2$] als auch die Umsetzung von (89) [155] oder (90) [146] mit KCN in Gegenwart von Oxydationsmitteln, bei der sich nicht, wie bisher angenommen, über (100) das 5,8-Dihydropterin-6-carboxamid, sondern vielmehr das relativ stabile 7,8-Dihydroderivat (102) bildet [157]. Analoge Anlagerungen von Bisulfit [145], Hydroxyd-Ionen [156], Mercaptanen [146] und Carbanionen [146] und die oxydative Überführung der Produkte in die entsprechenden 6-substituierten Pterine [(103), $R = SO_3H, OH, SR$] unterstreichen den universellen Charakter der Reaktion.

V. Natürliche Pteridine

Das vielseitige Interesse, das seit den grundlegenden Arbeiten von H. Wieland, Cl. Schöpf und R. Purmann den Pteridinen entgegengebracht wird, ist zweifelsohne auf ihre weite Verbreitung im Tier- und Pflanzenreich zurückzuführen. Da sich die natürlichen Pteridine in den Flügeln von Insekten, in den Augen und der Haut von Fischen, Amphibien und Reptilien [158] nicht nur als Pigmente unmittelbar zu erkennen geben, sondern auch durch ihre meist sehr charakteristische Fluoreszenz relativ leicht aufgefunden und identifiziert werden können, hat die Zahl bekannter Verbindungen in den letzten Jahren sprunghaft zugenommen. Konstitutionsermittlungen sind allerdings nur bei einem Teil der als neu beschriebenen Produkte möglich gewesen. Obwohl verfeinerte analytische und chromatographische Me-

thoden die Anreicherung und Reindarstellung der Pteridine wesentlich vereinfacht haben, sind den Untersuchungen in erster Linie durch die geringen Substanzmengen, die normalerweise zur Verfügung stehen, Grenzen gesetzt. Im Hinblick darauf muß es als glücklicher Umstand gewertet werden, daß die drei bekanntesten Schmetterlingspigmente Leukopterin (3), Xanthopterin (4) und Isoxanthopterin (5) in relativ hohen Konzentrationen in den Flügeln der Pieriden abgelagert werden. Es konnte demnach für die erste Isolierung und Konstitutionsaufklärung natürlicher Pteridine kein besseres Ausgangsmaterial gefunden werden.

In allen andern bisher untersuchten natürlichen Materialien, wie der Haut von *Rana nigromaculata* [159], von grünen Schlangen [160], des Feuersalamanders [161] oder verschiedener Zierfische [162], in den Larven und Eiern von *Bombyx mori* [159, 163, 164], in der *Drosophila* [165, 166], in den Schuppen des japanischen Karpfens [167], im menschlichen Harn [168], in roten Waldameisen [169], in *Ephesia kühniella* [170], verschiedenen Genotypen von *Plodia interpunctella* [171] und in den Köpfen und Augen von Lepidopteren-Arten [172], trifft man das Isoxanthopterin (5) nur in geringen Mengen an, und auch der Gehalt am weniger verbreiteten Xanthopterin [170–172] ist minimal.

1. Erythropterin, Pterorhodin, Ekapterin und Lepidopterin

Dem Auftreten größerer Mengen an Erythropterin (104) in der südamerikanischen Pieride *Catopsilia argente* ist es zu verdanken, daß dieses, erstmals von Schöpf und Becker [173] beschriebene orangefarbene Flügelpigment in reiner Form isoliert und in seiner Konstitution [174] aufgeklärt werden konnte. Der alkalische Abbau zu 7-Methylxanthopterin (105) und Oxalsäure bestätigte die Brenztraubensäure-Seitenkette, die dem optischen Verhalten der Substanz zufolge in einer tautomeren Form, sehr wahrscheinlich als Enol, vorliegt. Protonenresonanz-Spektren bewiesen das Fehlen einer CH_2 -Gruppe und führten zum Strukturvorschlag (106) [134].

[159] S. Nawa, M. Goto, S. Matsuura, H. Kakizawa u. Y. Hirata, J. Biochemistry (Tokyo) 41, 657 (1954).

[160] J. A. Blair u. J. Graham, Chem. and Ind. 1955, 1158.

[161] Th. Kauffmann u. K. Vogt, Chem. Ber. 92, 2855 (1959).

[162] Th. Kauffmann, Z. Naturforsch. 14b, 358 (1959).

[163] S. Nawa u. T. Taira, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 30, 632 (1954).

[164] R. Tschesche u. F. Korte, Chem. Ber. 87, 1713 (1954).

[165] M. Viscontini, M. Schoeller, E. Loeser, P. Karrer u. E. Hadorn, Helv. chim. Acta 38, 397 (1955).

[166] H. S. Forrest u. H. K. Mitchell, J. Amer. chem. Soc. 77, 4865 (1955).

[167] S. Matsuura, S. Nawa, M. Goto u. Y. Hirata, J. Biochemistry (Tokyo) 42, 419 (1955).

[168] J. A. Blair, Biochem. J. 68, 385 (1958).

[169] G. H. Schmidt u. M. Viscontini, Helv. chim. Acta 45, 1571 (1962).

[170] M. Viscontini, A. Kühn u. A. Egelhaaf, Z. Naturforsch. 11b, 501 (1956).

[171] E. Möhlmann, Z. Vererbungslehre 89, 651 (1958); F. F. de Almeida, Z. Naturforsch. 13b, 687 (1958); A. Kühn u. F. F. de Almeida, Z. Vererbungslehre 92, 126 (1961).

[172] U. Grossbach, Z. Naturforsch. 12b, 462 (1957).

[173] Cl. Schöpf u. E. Becker, Liebigs Ann. Chem. 524, 49 (1936).

[174] W. Pfeiderer, Chem. Ber. 95, 2195 (1962); Angew. Chem. 73, 581 (1961).

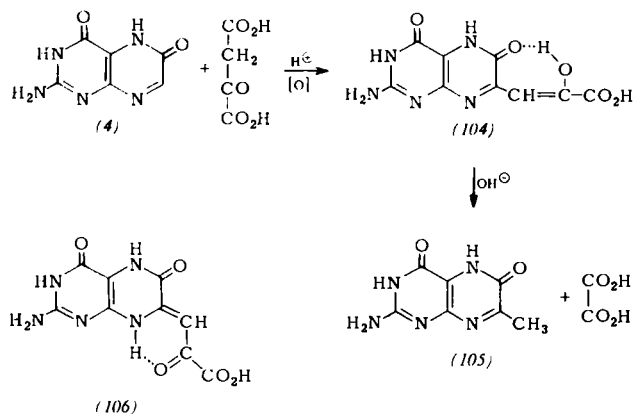
[154] C. van Baalen u. H. S. Forrest, J. Amer. chem. Soc. 81, 1770 (1959).

[155] H. S. Forrest, C. van Baalen, M. Viscontini u. M. Piraux, Helv. chim. Acta 43, 1005 (1960).

[156] M. Viscontini u. M. Piraux, Helv. chim. Acta 45, 615 (1962).

[157] W. Pfeiderer, unveröffentlicht.

[158] I. Ziegler-Günder, Biol. Rev. biol. Proc. Cambridge philos. Soc. 31, 313 (1956).

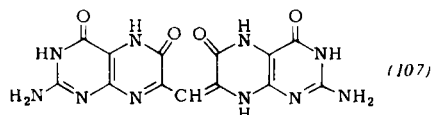


Bei der Synthese des Erythropterins (104) aus Xanthopterin (4) und Oxallessigsäure [175] oder Brenztraubensäure [176, 177] wird die Additionsfreudigkeit der 7,8-Doppelbindung für nucleophile Agentien genutzt.

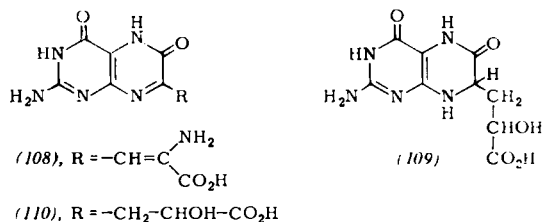
Das Auftreten von (104) in Tuberkelbazillen [179] ist sehr wahrscheinlich, sein Auftreten in *Ephestia kühniella* Zeller [176, 178] und *Pyrrhocoris Apterul* L. [180] durch Isolierung gesichert.

Das als 7-Methylxanthopterin (106) erkannte Chrysoppterin [181] ist kein natürliches Flügelpigment, sondern muß als Hydrolyseprodukt des im Discoidal-fleck der Zitronenfalter lokalisierten Erythropterins angesehen werden [182].

Ein neuer natürlicher Schmetterlingsfarbstoff ist das Pterorhodin (107) [183]. Es verursacht gemeinsam mit Erythropterin die intensiv rote Flügelfarbe der auf Java und Ceylon heimischen Pieride *Appias nero*. Bei



dem roten Farbstoff im *Ephestia*- und *Ptychopoda*-Auge [184] handelt es sich – nach dem Vergleich mit synthetischem Material [185–187] – ebenfalls um Pterorhodin.



[175] Cl. Schöpf u. H. H. Gänshirt, *Angew. Chem.* 74, 153 (1962).

[176] M. Viscontini u. H. Stierlin, *Helv. chim. Acta* 44, 1783 (1961).

[177] M. Viscontini u. H. Stierlin, *Helv. chim. Acta* 46, 51 (1963).

[178] M. Viscontini u. H. Stierlin, *Helv. chim. Acta* 45, 2479 (1962).

[179] M. O'L. Crowe u. A. Walker, *Science (New York)* 110, 166 (1949).

[180] L. Merlini u. R. Mondelli, *Gazz. chim. ital.* 92, 1251 (1962).

[181] R. Tschesche u. F. Korte, *Chem. Ber.* 84, 641 (1951).

[182] W. Pfeleiderer, unveröffentlicht.

[183] W. Pfeleiderer, *Z. Naturforsch.* 18b, 420 (1963).

[184] A. Kühn u. A. Egelhaaf, *Z. Naturforsch.* 14b, 654 (1959).

[185] R. Purmann u. M. Maas, *Liebigs Ann. Chem.* 556, 186 (1944).

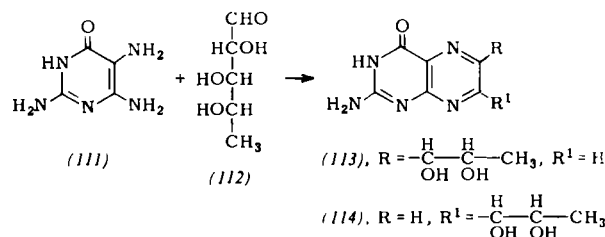
[186] P. Russell, R. Purmann, W. Schmitt u. G. H. Hitchings, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 3412 (1949).

[187] R. Tschesche u. F. Korte, *Chem. Ber.* 85, 139 (1952).

Das Bekanntwerden der richtigen Struktur des Erythropterins (104) wirkte sich auf die Konstitutionsermittlung des Ekapterins (110) und Lepidopterins (108) [176–178] befruchtend aus. Da diese beiden Pterine in *Ephestia kühniella* mit Erythropterin vergesellschaftet sind, lag ein struktureller Zusammenhang nahe. Die Überführung von (104) mit NH_3 in (108) sowie die Reduktion zum Tetrahydro-erythropterin (109) und dessen Oxydation zu (110) können als Beweis für die vorgeschlagenen Strukturen gelten.

2. Biopterin und Ichthyopterin

Ein weit verbreitetes natürliches Pterin, das nach seiner Isolierung aus menschlichem Harn [188] von Patterson und Mitarbeitern Biopterin genannt wurde, ist gleichzeitig auch in *Drosophila melanogaster* [165, 189–191], im Flußkrebs *Astacus fluviatilis* [192] und später in der Mehlmotte *Ephestia kühniella* [170], im Weiselzellenfuttersaft der Honigbiene [193], in Amphibien [194–196], in Fischen [197] und in roten Waldameisen [169] gefunden worden. Die Konstitution des Biopterins (113) wurde als 6-(L-erythro-1',2'-Dihydroxypropyl)-pterin durch Synthese gesichert [198].



Bei der Kondensation von 2,4,5-Triamino-6-oxodihydropyrimidin (111) mit Rhamnotetrose (112) erhält man stets ein Gemisch der beiden Isomeren (113) und (114) [133, 193, 198, 199, 201, 202]. Die prozentuale Zusammensetzung ist im wesentlichen unabhängig von den Reaktionsbedingungen [200] und wird in Übereinstim-

[188] E. L. Patterson, H. P. Broquist, A. M. Albrecht, M. H. v. Saltz u. E. L. R. Stokstad, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3167 (1955); E. L. Patterson, M. H. v. Saltz u. E. L. R. Stokstad, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5871 (1956).

[189] H. S. Forrest u. H. K. Mitchell, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4865 (1955).

[190] M. Viscontini, E. Loeser, P. Karrer u. E. Hadorn, *Helv. chim. Acta* 38, 1222 (1955).

[191] M. Viscontini, E. Loeser, P. Karrer u. E. Hadorn, *Helv. chim. Acta* 38, 2034 (1955).

[192] M. Viscontini, H. Schmid u. E. Hadorn, *Experientia* 11, 390 (1955).

[193] A. Butenandt u. H. Rembold, *Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.* 311, 79 (1958).

[194] T. Goto u. T. Hama, *Proc. Imp. Acad. (Tokyo)* 34, 724 (1958).

[195] T. Hama u. M. Obika, *Experientia* 14, 182 (1958).

[196] T. Hama u. M. Obika, *Nature (London)* 187, 326 (1960).

[197] Y. Mori, J. Matsumoto u. T. Hama, *Z. vergl. Physiol.* 43, 531 (1960).

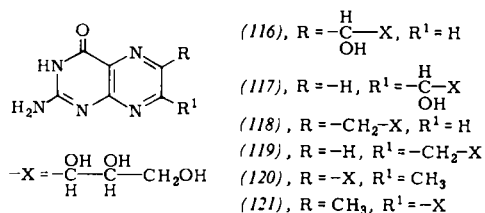
[198] E. L. Patterson, R. Milstrey u. E. L. R. Stokstad, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5868 (1956).

[199] M. Viscontini, u. H. Raschig, *Helv. chim. Acta* 41, 108 (1958).

[200] R. Tschesche, B. Hess, I. Ziegler u. H. Machleidt, *Liebigs Ann. Chem.* 658, 193 (1962).

mung mit entsprechenden Umsetzungen mit Pentosen [203,204] durch Zusätze von Hydrazin [205], Borsäure [198] oder p-Toluidin [206], welche die Reaktion bei Hexosen zum 6-Isomeren lenken, praktisch nicht beeinflusst. Abtrennung und Reindarstellung der im Gemisch vorhandenen 15 % bis maximal 30 % Biopterin gelangen in neuester Zeit durch Verteilungschromatographie an Kieselgel [200,201] oder Cellulose-phosphat [202].

Wie kompliziert die Kondensationen zwischen (111) und Kohlenhydraten im allgemeinen verlaufen, ist erst [44] bei chromatographischer Verfolgung der Reaktionen klar geworden. Während die Umsetzung von (111) mit 1-Desoxy-1-p-toluidino-D-fructose (115) unter Zusatz von Hydrazin zu



einem einheitlichen Produkt, dem 6-D-arabo-Tetrahydroxybutylpterin (116) [204] führt, können unter anderen Bedingungen bis zu sechs Pterine [(116)–(121)] gebildet werden [44].

Biopterin unterscheidet sich durch seine biochemische Aktivität von den meisten andern bis jetzt bekannten einfachen Pteridin-Derivaten. Es besitzt eine wachstumsfördernde Wirkung auf den Flagellaten *Crithidia fasciculata* [188,207] und spielt sehr wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Determinierung der Bienenlarve zur Königin [133,208–210]. Die speziellen Funktionen des Biopterins sind im Einzelnen noch nicht bekannt. Der Biopterin-Bedarf von *Crithidia fasciculata* [211] und Bienenlarven sagt nichts darüber aus, in welcher Form die Verbindung in der Zelle vorliegt. Da sie bei der Determinierung der Bienenkönigin [212] nicht merklich in andere fluoreszierende Pterine umgewandelt wird, kann man vermuten, daß Biopterin selbst nicht die stoffwechselaktive Form ist. Vermutlich wirkt es bei Wasserstoffübertragungen in einem System Tetrahydrobiopterin = Dihydrobiopterin als Cofaktor.

[201] R. Tschesche [14].

[202] H. Rembold u. H. Metzger, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 329, 291 (1962).

[203] H. G. Petering u. J. A. Schmitt, J. Amer. chem. Soc. 71, 3977 (1949).

[204] E. L. Patterson, R. Milstrey u. E. C. R. Stokstad, J. Amer. chem. Soc. 80, 2018 (1958).

[205] H. S. Forrest u. J. Walker, J. chem. Soc. (London) 1949, 2077.

[206] F. Weygand, A. Wacker u. V. Schmied-Kowarzik, Chem. Ber. 82, 25 (1949).

[207] H. A. Nathan u. I. Cowperthwaite, J. Protozool. 2, 37 (1955).

[208] G. Hanser u. H. Rembold, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 319, 200 (1960).

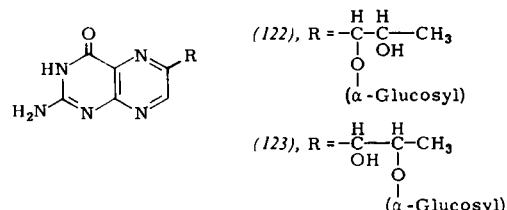
[209] H. Rembold u. G. Hanser, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 319, 206 (1960).

[210] H. Rembold, Umschau Wiss. Techn. 17, 488, 524 (1961).

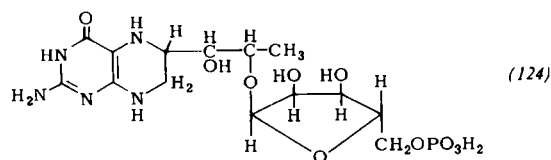
[211] A. Wacker, E. R. Lochmann u. S. Kirschfeld, Z. Naturforsch. 14b, 150 (1959).

[212] H. Rembold u. G. Hanser, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 319, 213 (1960).

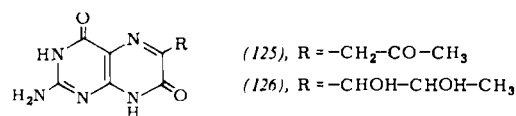
Diese Vermutung wird dadurch gestützt, daß ein Tetrahydrobiopterin-Derivat [213,214] als äußerst lichtempfindliche Verbindung [215–217] in den Augen von Insekten, in den Augen und der Haut von Amphibien und Fischen, sowie aller Wahrscheinlichkeit nach auch in Algen [218] weit verbreitet ist. Die Isolierung eines α -Glucosids des Biopterins [219] der Struktur (122) oder (123) aus der blaugrünen Alge *Anacystis nidulans*



sowie der Nachweis analoger, im Kohlenhydrat-Anteil verschiedener Biopterin-glykoside in blaugrünen Algen [220] dürfen vielleicht als Hinweis auf die Struktur des aktiven Biopterins gewertet werden. Wenn die Beobachtung [213] zutrifft, daß im photolabilen Tetrahydrobiopterin-Derivat Ribose und Phosphorsäure gebunden sind, so ist eine Konstitution gemäß (124) nicht ausgeschlossen.



Chemisch steht dem Biopterin (113) das Ichthyopterin (126) [221] sehr nahe, das als Hauptbestandteil violettblau fluoreszierender Stoffe in der Cypriniden-Haut 1943 erstmals isoliert wurde. Es ist in der Haut verschiedener Weiß- [158,197,222–224] und Zierfische



[162] weit verbreitet. Die Konstitutionsermittlung gelang durch Synthese [225] aus 6-Acetonil-isoxanthopterin (125), dessen Acetonil- in die 1',2'-Dihydroxypropyl-Seitenkette umgewandelt wurde. Während die

[213] I. Ziegler, Z. Naturforsch. 15b, 460 (1960).

[214] I. Ziegler [14].

[215] H. Ziegler u. I. Ziegler, Z. Naturforsch. 10b, 642 (1955).

[216] I. Ziegler-Günder, Z. Naturforsch. 11b, 493 (1956).

[217] T. Hama [14].

[218] I. Ziegler, H. Ziegler u. H. Schmidt, Arch. microbiol. 42, 80 (1962).

[219] H. S. Forrest, C. van Baalen u. J. Myers, Arch. Biochem. Biophysics 78, 95 (1958).

[220] D. L. Hatfield, C. van Baalen u. H. S. Forrest, Plant Physiol. 36, 240 (1961).

[221] R. Hüttel u. G. Sprengling, Liebigs Ann. Chem. 554, 69 (1943).

[222] I. Ziegler-Günder, Z. vergl. Physiol. 39, 163 (1956).

[223] R. Hüttel u. D. Schreck, Chem. Ber. 93, 2439 (1960).

[224] S. Matsuura, S. Nawa, M. Goto u. Y. Hirata, J. Biochemistry (Tokyo) 42, 419 (1955).

[225] R. Tschesche u. A. Glaser, Chem. Ber. 91, 2081 (1958).

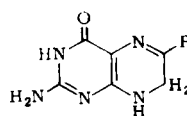
Übereinstimmung von synthetischem und natürlichem Material chromatographisch und UV-spektroskopisch [226] gesichert wurde, harrt die absolute Konfiguration der Seitenkette noch der Klärung. Solange die vermutete L-erythro-Konfiguration nicht bestätigt ist, sollte man beim Ichthyopterin nicht von 7-Hydroxybiopterin, sondern vielmehr von 6-(1',2'-Dihydroxypropyl)-isoxanthopterin sprechen.

3. Drosophila-Pterine (Sepia-, Iosepia-, Droso-, Isodroso- und Neodrosopterin)

Eine weitere wichtige Gruppe natürlicher Pteridin-Derivate bilden die gelben bis roten *Drosophila*-Pterine. Sie sind Teil der fluoreszierenden Stoffe, an denen Hadorn und Mitarbeiter bei *Drosophila* [227] und *Ephestia* [228] Genwirkungen analysierten. Durch chromatographische Trennung konnte gezeigt werden, daß die *Drosophila*-Pterine aus den gelben Sepia- [229] und Iosepiapterinen [230], sowie den orangen bis roten Droso-, Iso-droso- und Neodrosopterinen [231] bestehen [232, 233]. Ihre Verteilung in natürlichem Material wurde in zahlreichen Arbeiten untersucht [234–242].

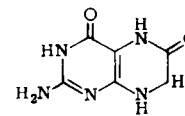
Sepiapterin (127) konnte aus *Drosophila melanogaster*, in deren Mutante *sepia* es sehr stark angereichert ist, in Form gelber Kristalle isoliert werden [243]. Es findet sich – mitunter auch „gelbes Pterin“ genannt – außerdem in der Amphibienhaut [195, 196, 216, 217, 244–246], in Fischen [217, 247–249] und in der Epidermis der Mutante *lem* des Seidenspinners [163]. Die Konstitution [250] des Sepiapterins (127) folgt aus den Pro-

dukten des oxydativen Abbaus, 7,8-Dihydroxanthopterin (128) und Milchsäure. Unter milden Bedingungen wurden 7,8-Dihydropterin-6-carbonsäure (129) und Acetaldehyd erhalten.



(127), R = -CO-CHOH-CH₃

(129), R = -COOH

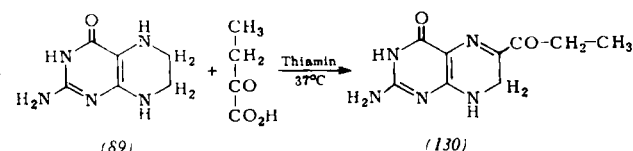


(128)

Auf Grund der klaren chemischen Beweisführung müssen frühere Konstitutionsvorschläge [230, 232, 233, 243, 251–253] der 6-Lactoyl-7,8-dihydropterin-Struktur (127) weichen. Als zusätzliche Bestätigung der Konstitution (127) kann die nahe strukturelle Verwandtschaft von Sepia- und Iosepiapterinen dienen; durch protonenresonanz-spektroskopische Untersuchungen [254] wurde die 7,8-Dihydro-Struktur des Iosepiapterins (130) gesichert.

Sepiapterin (127) wirkt biochemisch möglicherweise als Dihydro-Komponente im wasserstoffübertragenden System [213, 214, 217, 255] Tetrahydrobiopterin \rightleftharpoons Sepiapterin. Die Wuchsstoffaktivität von (127) für *Crithidia fasciculata* [256, 257] verleiht dieser Hypothese einige Wahrscheinlichkeit.

Die zweite gelb fluoreszierende Komponente, das Iosepiapterin (130), wurde in kristalliner Form zuerst ebenfalls aus der *Drosophila*-Mutante *sepia* erhalten [230]. Die ersten Struktur-Untersuchungen waren wenig erfolgreich und ließen lediglich ein partiell hydriertes Pteridin-Derivat mit einer C₃-Seitenkette in 6-Stellung vermuten [230, 251]. Für die Strukturermittlung bedeutete das Auffinden etwas größerer Mengen der Substanz in der blaugrünen Alge *Anacystis nidulans* [258] einen großen Fortschritt, da nun chemische Abbau- und Umwandlungsreaktionen möglich wurden. Der eindeutige Nachweis, daß im 6-Propionyl-7,8-dihydropterin (130) die Atomaranordnung des Iosepiapterins vorliegt, konnte allerdings erst in neuester Zeit mit Hilfe der Protonenresonanz-Spektroskopie [254] erbracht werden. Daß sich Iosepia- und Sepiapterin optisch gleich verhalten, spricht ebenfalls für eine gleichartige Konstitution. Die erste Synthese des Iosepiapterins aus 5,6,7,8-Tetrahydropterin (89), α -Ketobuttersäure und Thiamin [153, 259] ist nicht nur chemisch,



(89)

(130)

[226] Th. Kauffmann, Liebigs Ann. Chem. 625, 133 (1959).

[227] E. Hadorn u. K. H. Mitchell, Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. 37, 650 (1951).

[228] E. Hadorn u. A. Kühn, Z. Naturforsch. 8b, 582 (1953).

[229] I. Ziegler-Günder u. E. Hadorn, Z. Vererbungslehre 89, 235 (1958).

[230] M. Viscontini u. E. Möhlmann, Helv. chim. Acta 42, 836 (1959).

[231] M. Viscontini, E. Hadorn u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 40, 579 (1957).

[232] M. Viscontini, Ind. chim. belge 10, 1181 (1960).

[233] M. Viscontini [14].

[234] B. De Lerna u. M. De Vincentiis, Boll. Zool. 22, 1 (1955).

[235] E. Hadorn u. R. Kürsteiner, Arch. Julius Klaus-Stift. Vererbungslehre. Sozialanthropol. Rassenhyg. 30, 494 (1955).

[236] G. E. Graf u. E. Hadorn, Z. Naturforsch. 14b, 14 (1959).

[237] E. Hadorn u. I. Ziegler-Günder, Z. Vererbungslehre 89, 221 (1958).

[238] G. Handschin, Development Biol. 3, 115 (1961).

[239] R. Kürsteiner, J. Insect Physiol. 7, 5 (1961).

[240] I. Ziegler, Z. Vererbungslehre 92, 239 (1961).

[241] E. Hadorn: Proceedings X. International Congress Genetics, Montreal (1959). University of Toronto Press, Bd. I, S. 337.

[242] E. Hadorn, Sci. American 1962, 101.

[243] H. S. Forrest u. H. K. Mitchell, J. Amer. chem. Soc. 76, 5656, 5658 (1954).

[244] T. Hama u. T. Goto, C. R. Soc. Biol. 149, 859 (1955).

[245] I. Ziegler-Günder, Experientia 15, 429 (1959).

[246] I. Ziegler, Biochem. Z. 334, 425 (1961).

[247] J. Matsumoto, T. Kajishima u. T. Hama, Genetics 45, 1177 (1960).

[248] T. Hama, J. Matsumoto u. M. Obika, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 36, 217 (1960).

[249] T. Hama, J. Matsumoto u. Y. Mori, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) 36, 346 (1960).

[250] S. Nawa, Bull. chem. Soc. Japan 33, 1555 (1960).

[251] M. Viscontini u. H. Möhlmann, Helv. chim. Acta 42, 1679 (1959).

[252] H. S. Forrest, D. Hatfield u. C. van Baalen, Nature (London) 183, 1269 (1959).

[253] H. S. Forrest: XVII. IUPAC-Kongreß, München 1959, Zusammenfassungen. Verlag Chemie, Weinheim. 1960, Bd. 2, S. 40.

[254] H. S. Forrest u. S. Nawa, Nature (London) 196, 372 (1962).

[255] I. Ziegler, Advances in Genetics 10, 349 (1961).

[256] I. Ziegler u. H. A. Nathan, Z. Naturforsch. 16b, 260 (1961).

[257] H. A. Nathan u. I. Ziegler, Z. Naturforsch. 16b, 262 (1961).

[258] H. S. Forrest, C. van Baalen u. J. Myers, Science (Washington) 125, 699 (1957); C. van Baalen, H. S. Forrest u. J. Myers, Proc. nat. Acad. Sci. USA 43, 701 (1957); H. S. Forrest, C. van Baalen u. J. Myers, Arch. Biochem. Biophysics 83, 508 (1959).

[259] S. Nawa u. H. S. Forrest, Nature (London) 196, 169 (1962).

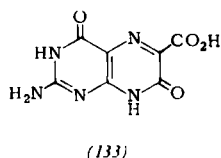
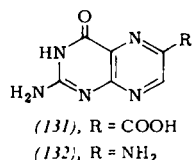
sondern vor allem auch biochemisch interessant, da auf diesem Wege die Biosynthese der *Drosophila*-Pterine verlaufen könnte [153].

Die Trennung des wasserlöslichen roten Augenfarbstoffes der *Drosophila* [260] in Droso-, Isodroso- und Neodrosopterin gelang Viscontini [231]. Konstitutionsermittlungen [251, 261, 262], die sich vor allem auf den oxydativen Abbau, sowie auf Reduktions- und Reoxydationsreaktionen gründeten, führten zu der Vorstellung, daß den drei roten Pigmenten, in Analogie zum Sepia- und Iosepiapterin, ebenfalls eine Dihydropterin-Struktur mit einer C₃-Seitenkette in 6-Stellung zugrunde liegt. Die bisher vorgeschlagenen Strukturen [232, 233, 251, 263] sind jedoch wenig überzeugend, zumal sie keine Erklärung für die charakteristische langwellige Absorption bei 475 bis 505 m μ geben.

Geht man vom optischen Verhalten dieser Verbindungen aus und vergegenwärtigt sich die in den üblichen Lösungsmittelsystemen kleinen R_F-Werte, so erscheint es möglich, daß hier gar keine einfachen Pteridin-, sondern vielmehr Dipteridyl-Derivate vorliegen. Es ist denkbar, daß diese stark farbigen Verbindungen eine Gruppe neuartiger natürlicher Pigmente bilden, da sie außer in den Augen bestimmter *Drosophila*-Mutanten auch in der Haut von Fischen [162, 217] und Amphibien [217], sowie in den Hautfalten verschiedener Reptilien [264] vorkommen.

4. Weitere natürliche und unnatürliche Pteridine

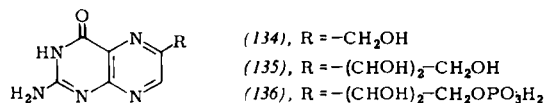
Ein weit verbreitetes natürliches Pteridin-Derivat ist das Pterin (2) [160, 165, 166, 168–171, 192, 195] selbst. Es ist biogenetisch eine Vorstufe des Isoxanthopterins (5) und mit diesem daher meist vergesellschaftet. Die Pteridin-6-carbonsäure (131) [160, 165, 166, 195] dürfte eher ein Kunstprodukt als ein echtes natürliches Pteridin sein, da sie aus 6-substituierten Pterinen sehr leicht durch photolytischen und oxydativen Abbau gebildet wird.



- [260] J. Schultz, Amer. Naturalist 69, 30 (1935); F. Mainx, Z. Vererbungslehre 75, 256 (1938); B. Ephrussi u. J. L. Herold, Genetics 29, 148 (1944); D. J. Nolte, J. Genetics 51, 142 (1952).
[261] M. Viscontini u. P. Karrer, Helv. chim. Acta 40, 968 (1957).
[262] M. Viscontini, Helv. chim. Acta 41, 922, 1299 (1958).
[263] M. Viscontini, Farmaco (Pavia) Ediz. sci. 18, 47 (1963).
[264] E. Ortiz, L. H. Throckmorton u. G. H. Williams-Ashman, Nature (London) 196, 596 (1962).
[265] L. Buschmann [14].
[266] M. Goto u. H. S. Forrest, Biochem. biophysic. Res. Commun. 6, 180 (1961).
[267] R. Tschesche, Angew. Chem. 66, 476 (1954).
[268] R. Tschesche u. H. Schäfer, Chem. Ber. 88, 81 (1955).
[269] R. Tschesche, F. Korte u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 88, 1251 (1955).
[270] R. Tschesche, H. Barkemeyer u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 88, 1258 (1955).
[271] R. Tschesche u. G. Heuschkel, Chem. Ber. 89, 1054 (1956).
[272] T. Masuda, Pharmac. Bull. (Tokyo) 4, 71, 72 (1956).
[273] T. Masuda, T. Kishi u. M. Asai, Pharmac. Bull. (Tokyo) 5, 598 (1957).

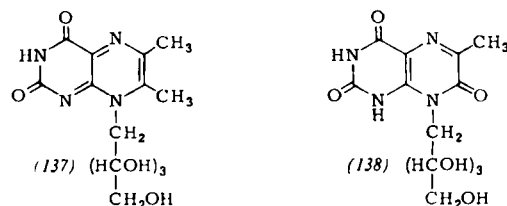
Ein Artefakt ist sehr wahrscheinlich auch das aus *Drosophila melanogaster* und den Algen *Anacystis nidulans* und *Nostoc muscorum* G isolierte 6-Amino-pterin (132) [54]. Seine Bildung läßt sich durch Addition von Ammoniak an ein 7,8-Dihydropterin-Derivat mit anschließender Oxydation erklären. Die Isoxanthopterinsäure (133) gehört zu den natürlichen Fisch-Pterinen und wurde erstmals aus den Schuppen des japanischen Karpfens [167] isoliert.

Aus der Identifizierung von 6-Hydroxymethylpterin (134) [220], das in der Alge *Synechocystis* an Glucose gebunden vorliegt, von 6-(1'.2'.3'-Trihydroxypropyl)-pterin (135), das als „Bufo-Chrome“ [217] mehrfach beschrieben und mit dem in Bienenpuppen gefundenen Neopterin [265] identisch sein könnte, und von 6-(1'.2'.3'-Trihydroxypropyl)-pterin-3'-phosphat (136) [266], das aus *Escherichia coli* isoliert wurde, kann man ersehen, daß die Palette natürlicher Pterin-Abkömmlinge sehr bunt geworden ist. Nach wie vor unbekannt ist die



Konstitution des gelben, schwefelhaltigen Harnfarbstoffes Urothion. Versuche, das Problem durch Synthese [267–271] zu lösen, brachten keine Klarheit.

Neue Aspekte für die Pteridin-Chemie wurden sichtbar, als Masuda über die Isolierung von zwei neuartigen Pteridin-Derivaten [(137) und (138)] aus *Eremothecium ashbyii* [272, 273] berichtete, die später auch in *Ashbya gossypii* [274, 275] gefunden wurden. Wie Strukturermittlungen [276, 277] und Synthesen [274, 275, 278 bis 282] ergaben, sind (137) und (138) keine Abkömmlinge des Pterins (2), sondern des 2,4-Dioxotetrahydropteridins (43), des Lumazins. Damit war gezeigt worden, daß

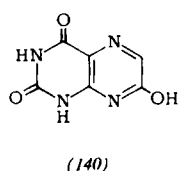
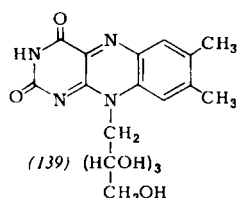


nicht nur Pterine als Naturstoffe aus der Pteridinreihe auftreten, sondern daß für Substituenten am Pyrimidin-teil wahrscheinlich dieselben Variationsmöglichkeiten gegeben sind, wie bei den nahe verwandten Purinen.

Die Hypothese [275, 283–285], daß 8-Ribityl-6,7-dimethyl-lumazin (137) ein Zwischenprodukt bei der Biosynthese des

- [274] G. W. E. Plaut u. G. F. Maley, Arch. Biochem. Biophysics 80, 219 (1959).
[275] G. F. Maley u. G. W. E. Plaut, J. biol. Chemistry 234, 641 (1959).
[276] T. Masuda, Pharmac. Bull. (Tokyo) 5, 375 (1957).
[277] T. Masuda, T. Kishi u. M. Asai, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 6, 291 (1958).
[278] T. Masuda, T. Kishi, M. Asai u. S. Kuwada, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 7, 361 (1959).
[279] T. Masuda, T. Kishi, M. Asai u. S. Kuwada, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 7, 366 (1959).
[280] W. Pfeleiderer u. G. Nübel, Chem. Ber. 93, 1406 (1960).
[281] R. M. Cresswell u. H. C. S. Wood, J. chem. Soc. (London) 1960, 4768.
[282] J. Davoll u. D. D. Evans, J. chem. Soc. (London) 1960, 5041.
[283] T. Masuda, Pharmac. Bull. (Tokyo) 5, 136 (1957).
[284] S. Kuwada, T. Masuda, T. Kishi u. M. Asai, J. Vitaminol. (Kyoto) 4, 217 (1958).
[285] H. Katagiri, K. Imai, I. Takeda u. H. Yamada, Vitamins 12, 480 (1958).

Riboflavin ist, während das 8-Ribityl-6-methyl-7-oxodihydrolumazin (138) an der Biosynthese nicht teilnimmt [286], basiert auf zahlreichen Untersuchungen über die enzymatische Umwandlung von (137) in Riboflavin [287]. Zwei Moleküle 8-Ribityl-6.7-dimethyl-lumazin (137) vereinigen sich unter der katalytischen Wirkung des Enzyms Riboflavin-Synthetase zu einem Molekül Riboflavin (139) und einer noch unbekannten Substanz [288, 289]. In dieser ungewöhnlichen biochemischen Reaktion reagiert (137) sowohl als Donator wie auch als Acceptor für einen C₄-Baustein, der aus den beiden Methylgruppen und den C-Atomen 6 und 7 besteht. Um die Substratspezifität des Enzyms zu testen, wurden verschiedene 8-Glycyl-6.7-dimethyl- und 8-Ribityl-6.7-dialkyl-lumazine synthetisiert [290]. Keine dieser Substanzen, mit Ausnahme des 8-(D-5'-Desoxyribityl)-6.7-dimethyl-lumazins, wird in ein Isoalloxazin-Derivat umgewandelt [289, 290], doch sind diese Verbindungen kompetitive Inhibitoren für die enzymatische Umwandlung von (137) in (139).



Die rein chemische Darstellung von Riboflavin (139) gelang neuerdings [291] durch fünfzehnstündiges Erhitzen von (137) unter Stickstoff in Phosphatpuffer (pH = 7,3) mit 55 % Ausbeute. Die Isolierung des 7-Hydroxy-lumazins (140) [180] aus *Pyrrhocoris apterus* C. deutet an, daß auch die Derivate der 2.4-Dioxo-tetrahydropteridine in Zukunft nicht unbeachtet bleiben dürfen.

VI. Biogenese von Pteridinen

Larven von *Xenopus* [292] wandeln sehr wahrscheinlich Purine in Pteridine um. Die naheliegende Vorstellung, daß Purine Vorstufen der Pteridine sind, hatte damit ihre erste experimentelle Bestätigung erfahren. Schon früher war auf einen möglichen biogenetischen Zusammenhang zwischen Purinen und Riboflavin [293] hingewiesen worden und der Übergang Purin → Pteridin stand mehrfach zur Diskussion [286, 294–301]. Der

[286] H. S. Forrest u. W. S. McNutt, J. Amer. chem. Soc. 80, 739 (1958).

[287] G. M. Brown, Physiol. Rev. 40, 331 (1960); G. W. E. Plaut, Ann. Rev. Biochem. 30, 409 (1961); in D. M. Greenberg: Metabolic Pathways. Academic Press, New York–London 1961, Bd. 2, S. 673.

[288] G. W. E. Plaut, J. biol. Chemistry 235, PC 41 (1960).

[289] G. W. E. Plaut [14].

[290] C. H. Winestock u. G. W. E. Plaut, J. org. Chemistry 26, 4456 (1961).

[291] T. Rowan u. H. C. S. Wood, Proc. chem. Soc. (London) 1963, 1.

[292] I. Ziegler-Günder, H. Simon u. A. Wacker, Z. Naturforsch. 11b, 82 (1956).

[293] G. W. E. Plaut, J. biol. Chemistry 208, 513 (1954).

[294] W. S. McNutt, J. biol. Chemistry 219, 365 (1956).

[295] H. S. Forrest u. W. S. McNutt, J. Amer. chem. Soc. 80, 951 (1958).

[296] F. Korte, H. U. Aldag u. H. G. Schicke, Z. Naturforsch. 13b, 463 (1958).

[297] F. Korte, H. U. Aldag, G. Ludwig, W. Paulus u. K. Störko, Liebig's Ann. Chem. 619, 70 (1958).

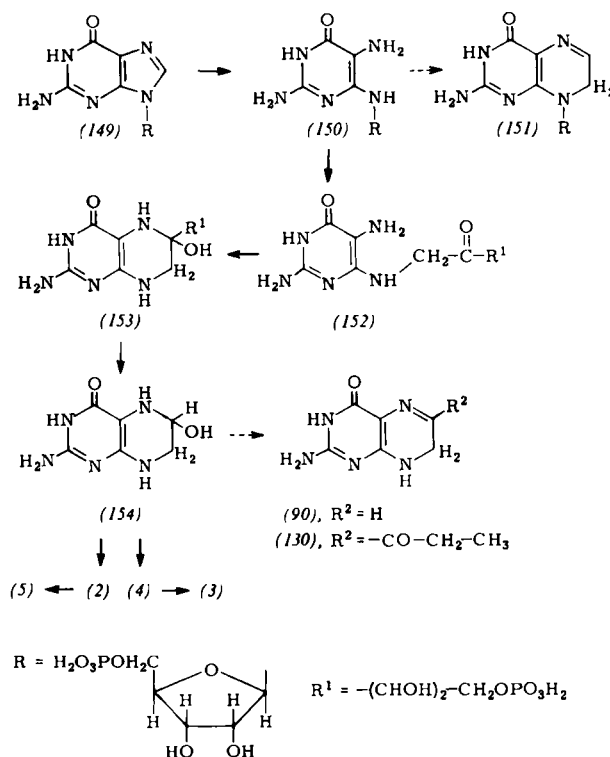
[298] M. Al-Khaldidi, Fed. Proc. 17, 180 (1958).

[299] E. G. Brown, T. W. Goodwin u. O. T. G. Jones, Biochem. J. 68, 40 (1958).

[300] W. S. McNutt, J. Amer. chem. Soc. 82, 217 (1960).

endgültige Beweis für den Einbau des kompletten Purinringerüsts, mit Ausnahme des C-Atoms 8, in den Pyrimidin- und Pyrazinteil des Riboflavins, das über das 8-Ribityl-6.7-dimethyl-lumazin (137) entsteht, konnte erst in neuester Zeit erbracht werden [302]. Da die natürlichen Pteridin-Derivate, die Pterine und Lumazine, letzten Endes Abkömmlinge des 4-Hydroxypteridins sind, ist es möglich, daß diese Verbindung Zwischenprodukt der Pteridin-Biosynthese [303] ist, zumal sie enzymatisch über das Lumazin (43) zum 7-Hydroxy-lumazin (140) [304] oxydiert wird. Die Verwertung von Purinen bei der Biosynthese der Folsäure ist ebenfalls festgestellt worden [305, 306].

Das Bild, das wir uns heute von der Purin → Pteridin-Umwandlung machen, ist das Resultat jahrelanger Untersuchungen über die Biogenese des Leukopterin durch Weygand und Mitarbeiter [307, 308]. Nachdem durch Applikation ¹⁴C-markierter Vorstufen an Raupen oder Puppen des Kohlweißlings und Abbau des aus den Schmetterlingsflügeln isolierten Leukopterin die Herkunft der Kohlenstoffatome des Pteridingerüsts festgelegt worden war (die C-Atome des Pyrimidinteils stammen aus denselben Vorstufen wie die entsprechenden C-Atome des Guanins, die C-Atome 6 und 7 aus einer Pentose) ergab sich das Bildungsschema 1.



Schema 1. Umwandlung von Purinen in Pteridine.

[301] T. W. Goodwin u. A. A. Horten, Nature (London) 191, 772 (1961).

[302] W. S. McNutt, J. Amer. chem. Soc. 83, 2303 (1961).

[303] H. S. Forrest, E. W. Hanley u. J. M. Lagowski, Biochim. biophysica Acta 50, 596 (1961).

[304] F. Bergmann u. H. Kwietny, Biochim. biophysica Acta 33, 29 (1959).

[305] S. Aaronson u. E. Rodriguez, J. Bacteriol. 75, 660 (1958).

[306] E. Vierira u. E. Shaw, J. biol. Chemistry 236, 2507 (1961).

[307] F. Weygand, H. Simon, G. Dahms, M. Waldschmidt, H. J. Schliep u. H. Wacker, Angew. Chem. 73, 402 (1961).

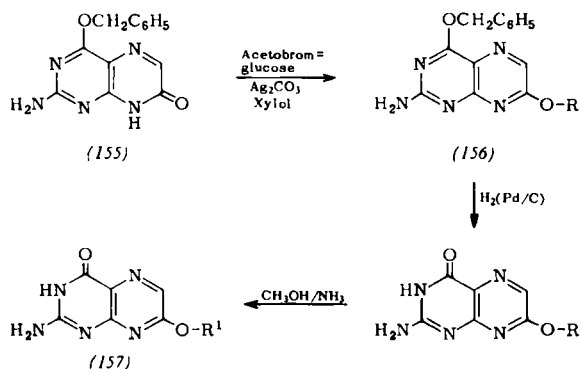
[308] H. Simon [14].

In der ersten Stufe wird C-8 des Guanosins oder der Guanylsäure (149) eliminiert und anschließend der Ribosylrest des 2.5-Diamino-4-β-D-ribofuranosyl-6-oxo-dihydropyrimidins (150), vermutlich nach einer durch die benachbarte Aminogruppe begünstigten Amadori-Umlagerung [309], unter Bildung des Pyrazinringes ankondensiert. Nach Abspaltung der C₃-Seitenkette in (153) geht das 6-Hydroxy-5.6.7.8-tetrahydropterin (154) unter Dehydrierung und Hydroxylierung über das Xanthopterin (4) in das Leukopterin (3) über.

Diese Reaktionsfolge wird durch das Ergebnis von in-vitro-Versuchen gestützt [310]. Bei dem Versuch, (152) zu isolieren, konnte lediglich das nach Cyclisierung, Eliminierung und Oxydation entstandene 7.8-Dihydroxanthopterin erhalten werden. Nach Schema 1 besteht die Möglichkeit, daß (154) Wasser abspaltet und das resultierende, sehr reaktionsfähige 7.8-Dihydropterin (90) zum Aufbau komplexerer Pteridine verwendet wird, wie dies in der Isepiapterin-Synthese [153,259] demonstriert wurde.

Eine interessante Variante der Purin → Pteridin-Umwandlung tritt auf, wenn der Pyrazinring nicht durch den Ribosylrest, wie in (150), sondern durch ein C₂-Bruchstück aus Pentose geschlossen wird. Pteridin-N(8)-riboside oder -ribotide (151) wären dann die biogenetischen Zwischenprodukte [311]. Um die chemischen und physikalischen Eigenschaften derartiger Pteridin-Derivate kennenzulernen, wurde ihre Synthese in Angriff genommen [311].

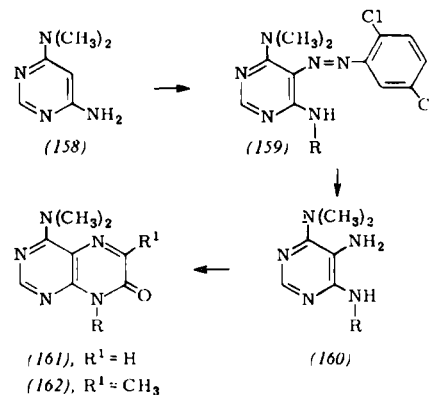
Bei direkten Glykosidierungen von 7-Oxo-dihydropteridinen mit Halogenzuckern nach den Methoden der Nucleosid-Synthese wurden nur 7-O-Glykoside erhalten [312]. Diese sind säure- und alkalilabil, so daß das Isoxanthopterin-7-O-β-D-glucopyranosid (157) [83] nur vom 2-Amino-4-benzyloxy-7-oxo-dihydropteridin (155) aus über (156) und dessen Debenzylierung und Entacetylierung zugänglich ist.



R = 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-glucosyl
 R¹ = β-Glucosyl

Ein eindeutig definiertes Pteridin-N(8)-glykosid konnte erstmals auf einem der Toddschen Purinnucleosid-Synthese analogen Wege [313] dargestellt werden [314].

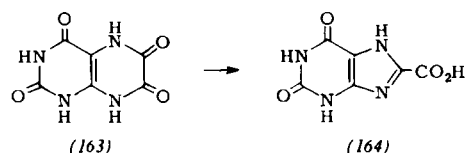
Das 4-Amino-6-dimethylaminopyrimidin (158) wurde zunächst glucosidiert und dann durch Kupplung und Acetylierung in das 5-(2'.3'.4'.6'-tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl-amino)-pyrimidin (159) übergeführt. Nach der Reduktion zu (160) wurde die-



R = 2.3.4.6-Tetra-O-acetyl-β-glucosyl

ses ohne Isolierung sofort mit Glyoxyl- oder Brenztraubensäureester zum 8-(2'.3'.4'.6'-Tetraacetyl-β-D-glucopyranosyl)-4-dimethylamino-7-oxo-dihydropteridin (161) bzw. seinen 6-Methyl-Analogen (162) kondensiert.

Da diese Produkte die von den Purinnucleosiden her bekannte Alkali- und partielle Säurestabilität zeigen, darf man erwarten, daß Pteridin-N(8)-riboside, wenn es sie in der Natur überhaupt gibt, relativ stabile, isolierbare Substanzen sein werden. Im Zusammenhang mit dem enzymatischen Abbau der Pteridine verdient die Umwandlung von Xanthopterin (4) und Isoxanthopterin (5) in Xanthin-8-carbonsäure Erwähnung [315]. Kulturen von *Alkaligenes faecalis*, die (4) und (5) als Kohlenstoff- und Stickstoffquelle verwenden, desaminieren (4) und (5) zu den entsprechenden Lumazin-Derivaten, die dann zum 2.4.6.7-Tetraoxo-octahydropteridin (163) oxydiert werden. Ein Enzym bewirkt die Isomerisierung zur Xanthin-8-carbonsäure (164).



VII. Die biochemische Rolle unkonjugierter Pteridine

Einen wertvollen Beitrag zur Biochemie der Pteridine hat Kaufman [316] mit der Untersuchung der enzymatischen Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin [317] geleistet. Er konnte zeigen, daß an der summarischen Gleichung [*]



zwei Enzyme [317, 318] beteiligt sind. Das eine aus Rattenleber isolierte Enzym, das die Hydroxylierung katalysiert, enthält ein tetrahydriertes, unkonjugiertes Pteridin als Cofaktor. Das zweite Enzym, aus Schafsheber, sorgt mit TPNH für die Rückhydrierung des entstehenden Dihydropteridins zur Tetrahydrostufe. Die Struktur

[315] M. S. McNutt [14].

[316] S. Kaufman [14].

[317] S. Kaufman, J. biol. Chemistry 226, 511 (1957).

[*] TPN = Triphosphopyridinnucleotid; TPNH = reduziertes TPN.

[318] S. Kaufman, J. biol. Chemistry 230, 931 (1958).

[309] F. Micheel u. I. Dijong, Liebigs Ann. Chem. 658, 120 (1962).

[310] A. Stuart u. H. C. S. Wood, Proc. chem. Soc. (London) 1962, 151.

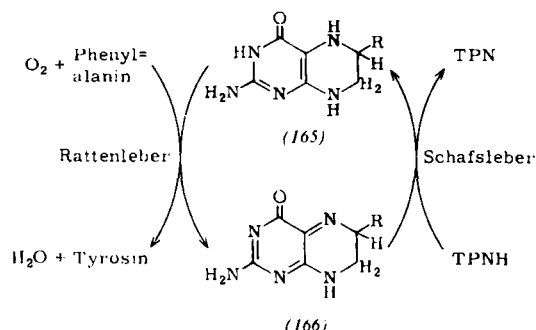
[311] W. Pfeleiderer [14].

[312] W. Pfeleiderer u. R. Lohrmann, Chem. Ber. 95, 738 (1962).

[313] J. Baddiley in E. Chargaff u. J. N. Davidson: Nucleic Acids. Academic Press, New York 1955, Bd. I, 137.

[314] D. Söll, Dissertation, Technische Hochschule Stuttgart, 1962.

des Cofaktors ist im einzelnen nicht bekannt. Aus der Tatsache, daß er durch 6-Methyl- und 6,7-Dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropterin [319] sowie durch Tetrahydrobiopte-



[319] S. Kaufman, J. biol. Chemistry 234, 2677, 2683 (1959).

rin ersetzt werden kann, darf man schließen, daß es sich um ein 6-substituiertes Tetrahydropterin handelt. Da das bei der Hydroxylierung entstehende partiell hydrierte Pteridin-Derivat [320] weder ein 5,8- noch ein 7,8- und sehr wahrscheinlich auch kein 5,6-Dihydropterin sein kann, dürfte ein Redox-System mit den Komponenten (165) und (166) vorliegen.

Mit diesem ersten Beispiel für die Cofaktor-Rolle eines einfachen unkonjugierten Pteridins scheint für die Pteridinchemie eine neue Entwicklung begonnen zu haben. Die Hoffnung ist berechtigt, daß in naher Zukunft weitere biologische Funktionen der Pteridine gefunden werden.

Eingegangen am 11. März 1963 [A 335]

[320] S. Kaufman, J. biol. Chemistry 236, 804 (1961).

Die basenkatalysierte Umsetzung von Ketonen mit Schwefelwasserstoff [1]

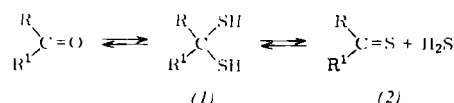
VON PROF. DR. ROLAND MAYER, G. HILLER, DIPL.-CHEM. MARGOT NITZSCHKE UND
DIPL.-CHEM. J. JENTZSCH
INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER TECHNISCHEN UNIVERSITÄT DRESDEN

Monoketone reagieren mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart basischer Katalysatoren zu geminalen Dithiolen oder Thioketonen. β -Diketone werden in Monothiodiketonen überführt. α -Diketone lassen sich durch Schwefelwasserstoff in der Kälte bei Anwesenheit sekundärer oder tertiärer Amine selektiv zu Hydroxy- oder Monoketonen reduzieren.

Die basenkatalysierte Addition von Schwefelwasserstoff an Carbonylgruppen ist wenig untersucht worden, obwohl es sich um eine auch technisch leicht durchführbare Grundreaktion der organischen Chemie handelt und die billigen Zwischenprodukte in mannigfaltiger Weise zu Schwefelheterocyclen [2–4] abgewandelt werden können. Es soll daher zusammenfassend über einige neue Ergebnisse aus unserem Arbeitskreis berichtet werden.

Die basenkatalysierte Umsetzung der Monoketone mit Schwefelwasserstoff

Leitet man in die Lösung eines Monoketons bei Gegenwart eines basischen Katalysators Schwefelwasserstoff ein, so entstehen in unterschiedlichen Ausbeuten geminale Dithiole (1) oder in besonderen Fällen Thioketone (2).



- | | |
|---|---|
| a: R = R ¹ = CH ₃ | e: R/R ¹ = -(CH ₂) ₄ - |
| b: R = CH ₃ ; R ¹ = C ₂ H ₅ | f: R/R ¹ = -(CH ₂) ₅ - |
| c: R = R ¹ = C ₂ H ₅ | g: R/R ¹ = -(CH ₂) ₆ - |
| d: R = CH ₃ ; R ¹ = Cyclohexyl | h: R = CH ₃ ; R ¹ = C ₆ H ₅ |

Für die geminalen Dithiole (1) haben wir diese einfache und meist ergiebige Synthese kürzlich beschrieben [2]: Schwefelwasserstoff und Ketone werden in Gegenwart von Ammoniak oder Aminen ohne Druck bei Zimmertemperatur umgesetzt. Unabhängig von uns bestätigte wenig später Magnusson [5] dieses Ergebnis.

Verbindungen des Typs (1) erhielten bereits 1952 Cairns und Mitarbeiter [6], als sie Schwefelwasserstoff auf Ketone oder Aldehyde bei mittlerer Temperatur und Drucken von 35 bis 8500 atm. einwirken ließen. Dabei führte ein Aminzusatz jedoch nicht wie in unserem Falle zu (1), sondern zu Polysulfiden; zudem stellte sich heraus, daß geminale Dithiole aus Aldehyden leichter gebildet werden als aus Ketonen und daß sterisch gehinderte Ketone unter diesen Bedingungen nur in geringem Maße reagieren.

Wir wissen seit kurzem, daß sich geminale Dithiole (1) sehr leicht bilden [7] und auch bei der Einwirkung von H₂S in der

[1] 17. Mitteilung über Vorstufen von Schwefel-Heterocyclen; 16. Mitteilung: J. Franke u. R. Mayer, J. prakt. Chem., im Druck.

[2] J. Jentzsch, J. Fabian u. R. Mayer, Chem. Ber. 95, 1764 (1962).

[3] B. Magnusson, Acta chem. scand. 13, 1715 (1959); R. Mayer u. J. Jentzsch, Angew. Chem. 74, 292 (1962); J. Jentzsch u. R. Mayer, J. prakt. Chem. (4) 18, 211 (1962); E. Campaigne u. B. E. Edwards, J. org. Chemistry 27, 4488 (1962).

[4] H. Barrera u. R. E. Lyle, J. org. Chemistry 27, 641 (1962).

[5] B. Magnusson, Acta chem. scand. 16, 1536 (1962).

[6] T. L. Cairns, G. L. Evans, A. W. Larchar u. B. C. McKusick, J. Amer. chem. Soc. 74, 3982 (1952).

[7] Vgl. Vermutung von E. Baumann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1869 (1890); 28, 895 (1895).