

## 205. Wolfgang Pfleiderer und Ilse Geissler: Über die Synthese einiger Pteridin-Derivate

[Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-chemische Technologie der Technischen Hochschule Stuttgart]

(Eingegangen am 5. Juli 1954)

Es werden 8-Oxy- und 9-Oxy-pteridin-Derivate dargestellt, deren Konstitutionen durch übersichtlich verlaufende Synthesen bewiesen werden.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Kondensationsfähigkeit von 4.5-Diamino-pyrimidinen<sup>1)</sup> haben wir das 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit 1.2-Diketo- und 1.2.3-Triketo-Verbindungen umgesetzt.

### 9-Oxy-pteridin-Derivate

In Analogie zu den Umsetzungen von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit 1.3-Dimethyl-alloxan lag es nahe, das Alloxan-Derivat durch Mesoxalsäure-diäthylester zu ersetzen. Gemäß den Erkenntnissen früherer Untersuchungen<sup>1)</sup> sollte man auch hier erwarten, daß die stark polarisierte Carbonylgruppe des Mesoxalsäureesters ausschließlich mit der nukleophilsten Aminogruppe des Uracils, d. h. mit der Aminogruppe am C<sup>5</sup>, reagiert, so daß bei dieser Umsetzung nur eines der beiden möglichen Pteridine entsteht. Wir haben diese Umsetzung in wäßriger sowie in alkoholischer Lösung durchgeführt und tatsächlich, sowohl bei Verwendung des freien 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracils als auch dessen Hydrochlorids, als einziges Kondensationsprodukt den 9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8)-äthylester (I) erhalten.

Wir haben die Konstitution I für diese Verbindung so bewiesen, daß wir sie mit verdünnter Natronlauge zur Carbonsäure II verseift haben, die wir dann zu III decarboxylierten. Die Konstitution des Pteridins III geht daraus hervor, daß III auch auf folgendem Weg erhalten werden kann:

Bei der Umsetzung von Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal mit 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil bzw. dessen Hydrochlorid bleibt die Reaktion, in Analogie zu einer Beobachtung von R. Purrmann<sup>2)</sup> bei der Synthese des Isoxanthopterins, auf der Stufe des Esters IV stehen. Durch Erhitzen von IV mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung erfolgt dann die Cyclisierung zu III.

Bei längerer Einwirkung von 1*n* NaOH auf die 9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8) (II) öffnet sich der Uracilring und unter Kohlendioxyd-Abspaltung wird das 5-Oxy-3-methylamino-6-carboxy-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylamid (VI) erhalten.

Auf Grund dieses Konstitutionsbeweises war es nun möglich, über das Pteridin-Derivat, das F. Sachs und G. Meyerheim<sup>3)</sup> durch Kondensation von 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil mit Mesoxalsäure erhalten hatten, de-

<sup>1)</sup> H. Bredereck u. W. Pfleiderer, Chem. Ber. 87, 1268 [1954], voranstehend.

<sup>2)</sup> Liebigs Ann. Chem. 548, 284 [1941].

<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 41, 3957 [1908].





Erhitzen auf 200°) des meist farblosen Reaktionsproduktes tief dunkelrote Kristalle. Zur Klärung dieser sonderbaren Erscheinung werden wir weitere Versuche durchführen.

In Bezug auf die Farbe besteht eine Parallele zwischen unseren Isomeren und dem Xantho- und Isoxanthopterin. Xanthopterin als 8-Oxy-Derivat ist gelb, während die entsprechende 9-Oxy-Verbindung, das Isoxanthopterin, wie in unserem Falle farblos ist.

### Beschreibung der Versuche

9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8)-äthylester (I): 2 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil bzw. 2.4 g des Hydrochlorids werden in 100 ccm Wasser mit einer Lösung von 3.3 g Mesoxalsäure-diäthylesterhydrat in 30 ccm Wasser versetzt. Die zunächst orange- bzw. rotgefärbte, klare Lösung wird  $\frac{1}{2}$  Stde. unter Rückfluß gekocht. Schon nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines gelblichen Niederschlages (I). Man saugt heiß ab und kristallisiert gegebenenfalls aus Chloroform oder Dioxan um. Farblose Prismen vom Schmp. 190–192°; Ausb. 2.6 g bzw. 1.5 g.

$C_{11}H_{12}O_5N_4 \cdot H_2O$  (298.3) Ber. C 44.30 H 4.73 N 18.79 Gef. C 44.20 H 4.78 N 18.84

Im Filtrat der Reaktionslösung scheidet sich im Eisschrank erneut ein Niederschlag ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser und Methanol können 0.3 g 9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8) isoliert werden. Schmp. 242° unter Schäumen.

9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin-carbonsäure-(8) (II)

a) 0.5 g I werden mit 20 ccm 1n  $Na_2CO_3$  1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Es wird mit 2n  $H_2SO_4$  angesäuert, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.4 g vom Schmp. 242° unter Schäumen (Lit.<sup>3</sup>): Schmp. 242°).

b) 0.3 g Desimino-isoxanthoptercarbonsäure (V)<sup>4</sup> werden in 10 ccm 2n NaOH suspendiert, mit 2 ccm Dimethylsulfat versetzt und 10 Min. geschüttelt. Die fast klare Lösung wird filtriert und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 0.17 g vom Schmp. 242° unter Schäumen.

4-Amino-1.3-dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (IV): 3.4 g 4.5-Diamino-1.3-dimethyl-uracil bzw. 4.1 g des Hydrochlorids werden in 90 ccm Wasser gelöst und mit 3 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt. Es scheidet sich sofort ein dicker, käsiger Niederschlag ab. Das Reaktionsgemisch bleibt 20 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen. Nach Absaugen wird IV aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 4 g vom Schmp. 201–203° unter Schäumen.

$C_{10}H_{14}O_4N_4$  (254.2) Ber. C 47.24 H 5.55 N 22.04 Gef. C 47.33 H 6.09 N 22.17

Beim Erhitzen der Substanz über ihren Schmelzpunkt tritt unter Alkoholabspaltung Ringschluß zum Pteridin-Derivat ein. Man beobachtet ein erneutes Festwerden und bei 260–270° einen zweiten Schmelzpunkt unter Zersetzung.

5-Oxy-3-N-methylamino-6-carboxy-pyrazin-carbonsäure-(2) (VI): 2 g II werden mit 80 ccm 1n NaOH  $1\frac{1}{2}$  Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man säuert mit verd. Schwefelsäure an und kristallisiert das Rohprodukt aus Eisessig um; Ausb. 1 g vom Schmp. 270–275° (Zers.).

$C_8H_{10}O_4N_4$  (226.2) Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.42 H 4.41 N 24.13

9-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin (III)

a) 2.5 g IV werden mit 150 ccm 2n  $NaHCO_3$  1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Beim Abkühlen scheiden sich feine Nadeln ab. Es handelt sich um das Natriumsalz der Verbindung III; Schmp. > 320°. Nach Ansäuern mit 2n  $H_2SO_4$  und Umkristallisieren aus Methanol erhält man weiße, glänzende Schuppen; Ausb. 1.1 g vom Schmp. 270°.

$C_8H_8O_3N_4 \cdot H_2O$  (226.2) Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 41.95 H 4.56 N 24.71

b) 1 g II wird durch fünftägiges Erhitzen i. Vak. auf 190–200° decarboxyliert. Es wird aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 0.7 g vom Schmp. 270°.

c) 0.3 g 5-Oxy-3-[N-methyl-carbäthoxamino]-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylamid (VIII)<sup>6)</sup> werden in 13 ccm absol. Methanol gelöst und mit 1 ccm konz. Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach 1/2 stdg. Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad säuert man mit 4n CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H an und läßt erkalten. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 0.2 g vom Schmp. 270°.

5-Oxy-3-methylamino-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylamid (VII): 0.7 g IV bzw. 0.7 g III werden mit 70 ccm 1n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Die klare Reaktionslösung wird mit 2n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und der ausgefallene Niederschlag nach Absaugen aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 0.4 g vom Schmp. 270–280° (Zers.).

C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> (182.2) Ber. C 46.15 H 5.52 N 30.76 Gef. C 45.93 H 5.48 N 30.75

5-Oxy-3-[N-methyl-carbäthoxamino]-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylamid (VIII): 0.6 g VII werden mit 20 ccm Chlorameisensäure-äthylester 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 10 Min. ist vollständige Lösung eingetreten. Beim Abkühlen scheiden sich Prismen ab, die man aus Methanol umkristallisiert; Ausb. 0.7 g vom Schmp. 166–168°.

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (254.2) Ber. C 47.24 H 5.55 Gef. C 47.39 H 5.47

#### 5-Nitroso-1.3-dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4) (X)

a) 5 g 5-Nitroso-4-amino-1.3-dimethyl-uracil werden mit 250 ccm Wasser zum Sieden erhitzt und dann mit 7.5 g Mesoxalsäure-diäthylester versetzt. Nach 1/2 stdg. Kochen unter Rückfluß läßt man abkühlen und engt die Lösung i. Vak. stark ein. Der ausgefallene Niederschlag wird durch Behandlung mit Aceton in zwei Fraktionen getrennt. Aus dem Acetonrückstand kann nach Umkristallisieren aus Wasser neben der Ausgangssubstanz noch eine weiße, sehr leicht wasserlösliche, aus einem Gemisch Wasser + Methanol kristallisierbare Verbindung erhalten werden. Sie wird als Ammoniumhydrogenoxalat identifiziert; Ausb. 0.8 g vom Schmp. 227–229° unter Schäumen. Sie entfärbt im sauren Medium Kaliumpermanganat und gibt mit Calcium-Ionen in essigsaurer Lösung Calciumoxalat.

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>4</sub>N (107.1) Ber. C 22.45 H 4.69 N 13.08 Gef. C 22.54 H 4.63 N 12.83

Die acetonlösliche Fraktion enthielt die 5-Nitroso-1.3-dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4) (X), die durch Umkristallisation aus Wasser in schönen Nadeln erhalten wurde; Ausb. 1.7 g vom Schmp. 145°.

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (258.2) Ber. C 37.21 H 3.90 N 21.70 Gef. C 37.20 H 4.65 N 21.51

b) 1.5 g 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4)-methyl-(XIV) bzw. -äthylester (XII) werden in 25 ccm Wasser gelöst und durch Zugabe von 0.5 g Natriumnitrit und einigen Tropfen Essigsäure bei 50° nitrosiert. Die Lösung wird dunkelrot und kurz danach scheiden sich blaßgelbe Nadeln ab, die aus Wasser umkristallisiert wurden; Ausb. 1.1 g vom Schmp. 145°.

1.3-Dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4)-äthylester (XII): 3.1 g 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil werden in 50 ccm Wasser gelöst und mit 2 ccm konz. Salzsäure und 3 g Mesoxalsäure-diäthylester versetzt. Die klare Lösung wird 1 Stde. unter Rückfluß im Sieden gehalten und anschließend i. Vak. weitgehendst eingengt. Der Rückstand wird mit Aceton behandelt. Ein Teil bleibt ungelöst. Eine Identifizierung dieser Substanz war bis jetzt noch nicht möglich. Aus der acetonlöslichen Fraktion konnte der 1.3-Dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4)-äthylester (XII) durch Umkristallisation aus Alkohol in blaßgelben Plättchen gewonnen werden; Ausb. 0.8 g vom Schmp. 116°.

1.3-Dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4)-methylester (XIV): 3.1 g 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil werden in 50 ccm heißem Wasser gelöst, mit 3 g Dichloressigsäure-methylester versetzt und 3 Stdn. unter Rückfluß im Sieden gehalten.

<sup>6)</sup> Darst. s. weiter unten.

ten. Die klare Reaktionslösung wird danach i.Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand bildet aus Äthanol blaßgelbe Plättchen; Ausb. 1.4 g vom Schmp. 118°.

$C_9H_{11}O_4N_3 \cdot H_2O$  (243.2) Ber. C 44.44 H 5.39 N 17.28 Gef. C 44.77 H 4.80 N 17.56

1.3-Dimethyl-uracil-azomethincarbonsäure-(4) (XV): 1 g XIV bzw. XII werden mit 15 ccm 2*n* NaHCO<sub>3</sub> 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die klare Reaktionslösung wird nach Neutralisation i.Vak. völlig eingedampft und der Rückstand mit Äthanol ausgezogen. Es scheiden sich glänzende, weiße Plättchen vom Schmp. 126° ab; Ausb. 0.3 g.

$C_8H_8O_4N_3$  (211.2) Ber. C 45.50 H 4.30 N 19.90 Gef. C 45.33 H 4.94 N 20.06

8-Oxy-2.6-dioxo-1.3-dimethyl-tetrahydro-pteridin (XI): 0.75 g X werden in 25 ccm Wasser gelöst. Die blaßrot gefärbte Lösung wird bei etwa 60° teilweise mit 3 g Natriumhypodisulfit versetzt. Es findet Entfärbung statt, und die Abscheidung von weißen Nadeln beginnt. Die Umkristallisation gelingt am besten aus Wasser. Beim Trocknen im Trockenschrank wird die Substanz ab 70° karminrot; Ausb. 0.45 g vom Schmp. 280–282°.

$C_8H_8O_5N_4 \cdot H_2O$  (226.2) Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.45 H 5.41 N 24.40

*N,N'*-Bis-[1.3-dimethyl-uracilyl-(4)]-diamino-essigsäure-äthylester (XIII): 5 g 4-Amino-1.3-dimethyl-uracil werden in 130 ccm heißem Wasser gelöst, mit 7 g Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal versetzt und 30 Min. unter Rückfluß im Sieden gehalten. Schon nach 10 Min. beginnt die Abscheidung einer weißen, krist. Substanz, die aus Wasser umkristallisiert wird; Ausb. 4.5 g vom Schmp. 263° unter Schäumen.

$C_{16}H_{22}O_6N_6$  (394.4) Ber. C 48.72 H 5.62 N 21.31 Gef. C 48.57 H 5.61 N 21.18

*N,N'*-Bis-[1.3-dimethyl-uracilyl-(4)]-diamino-essigsäure: 0.7 g XIII werden mit 30 ccm 2*n* NaHCO<sub>3</sub> 1 Stde. im Sieden gehalten. Nach Ansäuern mit 2*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> engt man die Reaktionslösung i.Vak. so weit ein, bis die Abscheidung von Kristallen beginnt. Diese werden aus Wasser umkristallisiert; Ausb. 0.4 g vom Schmp. 315° unter Schäumen.

$C_{14}H_{18}O_6N_6$  (366.3) Ber. C 45.90 H 4.95 N 22.94 Gef. C 45.73 H 4.90 N 23.22

## 206. Günter Losse: Notiz über die Racemat-Spaltung der *d,l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure\*)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Halle (Saale)]

(Eingegangen am 5. Juli 1954)

Aus *d,l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure-benzylester wurde über das Dibenzoyl-*d*-tartrat und über das *d*-Hydrogentartrat die *d*- und *l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure gewonnen. Über das Dibenzoyl-*d*-tartrat konnten auch die optischen Antipoden des  $\alpha$ -Aminobuttersäurebenzylester-hydrochlorides erhalten werden.

In vorangegangenen Arbeiten\*) wurde die Racemat-Spaltung einer Reihe von Aminosäureestern mittels *d*-Weinsäure und Dibenzoyl-*d*-weinsäure beschrieben. Mit Hilfe dieses Verfahrens ließ sich jetzt auch die Spaltung der *d,l*- $\alpha$ -Aminobuttersäure über den Benzylester durchführen. Obwohl diese Aminosäure nur selten in der Natur vorkommt, erschien sie interessant wegen ihrer Mittelstellung zwischen Alanin und Valin, deren Spaltbarkeit von der Wahl der Esterreste abhängt\*<sup>b</sup>).

\*) III. Mittel. über die Racematspaltung von Aminosäureestern; a) I. Mittel.: W. Langenbeck u. G. Zimmermann, Chem. Ber. 84, 524 [1951]; b) II. Mittel.: W. Langenbeck u. O. Herbst, Chem. Ber. 86, 1524 [1953].