

## WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, VII<sup>1)</sup>

## Über Methylierungen von Hydroxypteridinen

Aus dem Institut für Organische Chemie und Organisch-Chemische Technologie  
der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 2. Mai 1958)

Bei der stufenweisen Methylierung des 6-Methyl-7-hydroxy- und 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins werden Unterschiede zwischen der Substitutionsreihenfolge und der spektrophotometrisch bestimmten Dissoziations-Sequenz der aciden H-Atome festgestellt. Als Ursache dieses verschiedenartigen Verhaltens werden sterische Faktoren verantwortlich gemacht.

Durch die Darstellung partiell- und vollmethylierter Polyhydroxypteridine<sup>2-5)</sup> war es uns auf spektrophotometrischem Wege gelungen, die Dissoziationsreihenfolge der aciden Wasserstoffatome in diesen Verbindungen festzulegen. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse machten es daraufhin zur dringenden Notwendigkeit, auch die stufenweisen Methylierungen der unsubstituierten Tri- und Tetrahydroxypteridine in unser Arbeitsprogramm aufzunehmen.

Als erstes soll heute über die Ergebnisse der Partialmethylierungen des 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins (I) und seines homologen 6-Methylderivates (XV) berichtet werden.

Die Monomethylierung von I mittels Dimethylsulfats in verd. alkalischer Lösung führte nicht zum 3-Methyl-, wie R. TSCHESCHE und F. KORTE<sup>6)</sup> vermuteten, sondern der Dissoziations-Sequenz 7 (bzw. 8), 1, 3 entsprechend in glatter Reaktion zum 8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II), das sich in allen Eigenschaften mit dem früher<sup>2)</sup> auf eindeutigem Wege dargestellten Produkt identisch erwies. Die Tatsache, daß II selbst in verd. wäßrigen Lösungen schwerlösliche Na- und K-Salze bildet, kam uns bei dieser Methylierung sehr zustatten. Bei der partiellen Weitermethylierung dieser Verbindung jedoch verursachte gerade diese Eigenschaft anfangs experimentelle Schwierigkeiten. Ihre Überwindung führte schließlich zur Isolierung eines Dimethylderivates, dem wir auf Grund der Dissoziationsreihenfolge der aciden H-Atome in I fürs erste die Struktur eines 1.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins zuschrieben. Die nachfolgende Konstitutionsermittlung belehrte uns jedoch, daß entgegen den Erwartungen bei der Methylierung von II die Substitution nicht am N-1- sondern am N-3-Atom eingetreten war.

Den Beweis hierfür lieferte die Partialmethylierung des 3-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins (IV), die neben dem 1.3-Dimethyl-7-hydroxy- (X) und 1.3-

1) VI. Mitteil.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2631 [1957].

2) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2588 [1957].

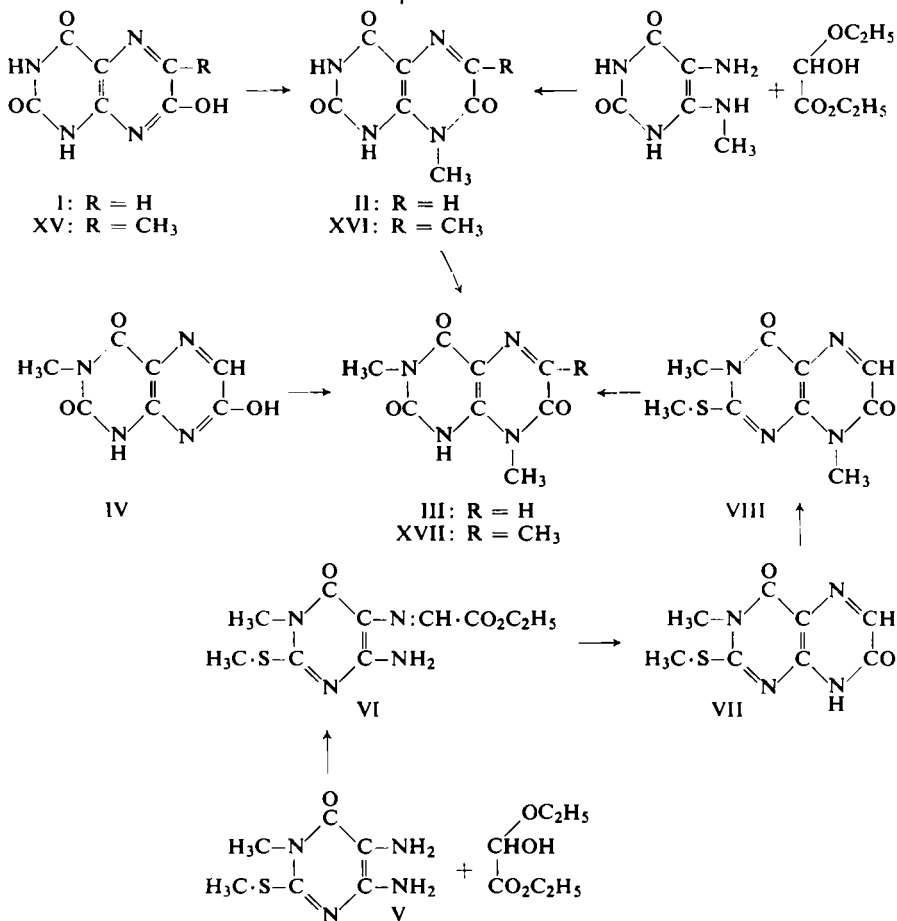
3) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2604 [1957].

4) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2617 [1957].

5) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2624 [1957].

6) Chem. Ber. **84**, 801 [1951].

Dimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin wiederum das 3.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (III) entstehen ließ.

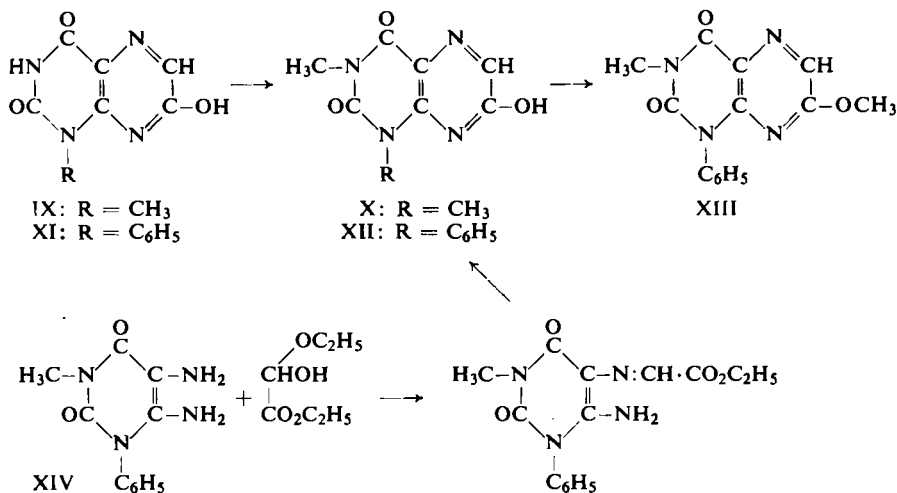


Zur endgültigen Sicherstellung der Struktur haben wir schließlich III noch, ausgehend vom 1-Methyl-2-methylmercapto-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (V) und Glyoxylsäureester-halbacetal, in der übersichtlich verlaufenden Reaktionsfolge VI  $\rightarrow$  VII  $\rightarrow$  VIII  $\rightarrow$  III dargestellt, wobei als Besonderheit die große Resistenz des 3.8-Dimethyl-2-methylmercapto-4.7-dioxo-tetrahydropteridins (VIII) gegen Säurehydrolyse zu erwähnen ist.

Im Gegensatz hierzu verlief die Verseifung der Methylmercaptogruppe in VII zu IV unter sauren Reaktionsbedingungen sehr glatt. Betrachten wir das Ergebnis dieser Untersuchungen, so wird offenkundig, daß die Methylierungen mit Dimethylsulfat/Alkali keine eindeutige Methode zur Festlegung der Dissoziationsreihenfolge acider H-Atome darstellt. Die experimentellen Befunde weisen vielmehr darauf hin, daß sterische Faktoren auch bei Methylierungen den Reaktionsablauf in entscheidendem

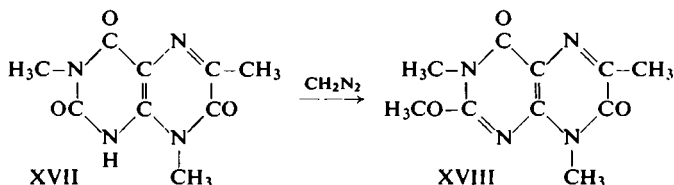
Maße beeinflussen können. Eine sterische Hinderung durch die 8-Methylgruppe ist unserer Ansicht nach auch der Grund, weshalb im 8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II) die Methylierung, die sich ja nach einem  $S_N2$ -Mechanismus des Anions am Methylierungsmittel vollzieht, am N-1-Atom ausbleibt. In gleicher Weise muß auch die früher beschriebene ausschließliche Bildung des 1.3-Dimethyl-<sup>2)</sup> bzw. 1.3.6-Trimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins<sup>2)</sup> bei der Methylierung der entsprechenden Hydroxyderivate gedeutet werden, denn hier hätten den allgemein gültigen Regeln zufolge die N 8-Methylverbindungen entstehen müssen.

Interessant gestaltete sich auch die Methylierung des 1-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridins (IX). Diese Verbindung lieferte nämlich, in Suspension bei  $pH$  9 mit 1.5 Moll. Dimethylsulfat methyliert, nicht das auf Grund der spektrophotometrischen Untersuchungen<sup>2)</sup> zu erwartende 7-Methoxyderivat, sondern neben unumgesetztem Ausgangsprodukt das 1.3-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (X). Es scheint demzufolge bei cyclischen Säureamiden die Regel zu gelten, daß unabhängig von der Acidität der Lactam- bzw. Lactimgruppierung die sterisch nicht behinderte *N*-Substitution der zur *O*-Methylierung führenden den Rang abläuft. Ein weiteres Beispiel, das sich ebenfalls unseren Vorstellungen unterordnet, bildet das 1-Phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XI). Die Methylierungen führen, wie erwartet, in erster Stufe zum 3-Methyl-1-phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XII) und in zweiter zum entsprechenden 7-Methoxyderivat (XIII), das auch durch Diazomethanmethylierung von XI erhalten werden konnte. Die Struktur von XII haben wir zusätzlich durch Kondensation von 1-Methyl-3-phenyl-4.5-diaminouracil (XIV) mit Glyoxylsäureester-halbacetal gesichert.



Ferner sei noch erwähnt, daß sich das 7-Hydroxy-6-methyl-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XV) bei partiellen Methylierungen analog I verhält. Nach Eintritt der ersten Methylgruppe in 8-Stellung erfolgte die nächste Substitution wieder am N-3-Atom, wodurch das 3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVII) erhalten wurde.

Die sterische Beeinflussung des N-1-Atoms durch die N-8-Methylgruppe muß sowohl in XVI als auch in XVII sehr groß sein, denn es gelang bei Vollmethylierungen dieser beiden Pteridinderivate, selbst unter Anwendung eines Überschusses an Dimethylsulfat, nicht, das 1.3.6.8-Tetramethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin<sup>2)</sup> nachzuweisen oder gar zu isolieren. Die papierchromatographischen Untersuchungen wiesen vielmehr darauf hin, daß statt dessen das 3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XVIII) entstanden war. Da die Isolierung und Reindarstellung dieser Verbindung aus der Reaktionslösung jedoch sehr schwierig war, haben wir sie durch Diazomethanmethylierung von XVII synthetisiert.



Den Abschluß unserer Untersuchungen bilden die Bestimmungen von physikalischen Konstanten sämtlicher neu dargestellter Pteridine.

Tab. 1.  $R_F$ -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

Substanz	n-Butanol/ 5n Essigs. (2:1) $R_F$ 254 <sup>*)</sup> 365 <sup>*)</sup>		n-Propanol/ 1-proz. NH <sub>3</sub> (2:1) $R_F$ 254 <sup>*)</sup> 365 <sup>*)</sup>		4-proz. Natriumcitrat $R_F$ 254 <sup>*)</sup> 365 <sup>*)</sup>		3-proz. NH <sub>4</sub> Cl $R_F$ 254 <sup>*)</sup> 365 <sup>*)</sup>	
	$R_F$	Farbe	$R_F$	Farbe	$R_F$	Farbe	$R_F$	Farbe
3.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (III)	0.29	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.48	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.45	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.58	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>
3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVII)	0.42	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.50	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.47	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>	0.56	B <sub>L</sub> B <sub>L</sub>
3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XVIII)	0.73	B B	0.65	B B	0.74	B B	0.75	B B
1-Phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XI)	0.55	B B <sub>S</sub>	0.43	DB B <sub>S</sub>	0.50	DB B <sub>S</sub>	0.63	B B <sub>S</sub>
3-Methyl-1-phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XII)	0.73	B B <sub>S</sub>	0.57	DB B <sub>S</sub>	0.62	DB B <sub>S</sub>	0.75	B B <sub>S</sub>
3-Methyl-1-phenyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XIII)	0.86	B B <sub>S</sub>	0.72	B —	0.71	B —	0.75	B B <sub>S</sub>
3-Methyl-2-methylmercapto-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VI)	0.50	B B	0.46	B B	0.37	B B	0.51	B B
3.8-Dimethyl-2-methylmercapto-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VIII)	0.56	B B	0.52	B B	0.57	B B	0.58	B B
Vergleichssubstanz: 1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B B	0.50	B B	0.50	B B	0.60	B B

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl. Fluoreszenzfarben: B = blau; B<sub>L</sub> = blau leuchtend; B<sub>S</sub> = blau schwach; DB = dunkelblau.

<sup>\*)</sup> Zahlen in  $\mu$ .

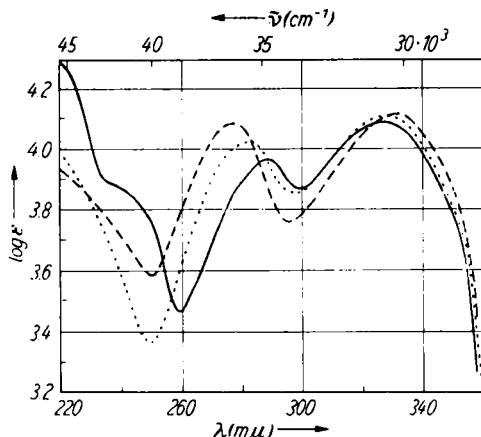
Die  $R_F$ -Werte (Tab. 1) leisteten uns bei sämtlichen Methylierungsversuchen wertvolle Dienste, da sich die Aufarbeitung von Reaktionslösungen durch die vorhergehende Auswertung der Papierchromatogramme wesentlich vereinfachte.

Auch die UV-Absorptionsspektren der Tab. 2, die auf den potentiometrisch bestimmten  $p_K$ -Werten  $1/1000$  molarer Lösungen basieren, waren zur Klärung von Strukturfragen von großem Nutzen.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pteridinen

-pteridin	$p_K$ -Werte in Wasser (20°) Streuung ±		UV-Absorptionsspektren $\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )		$p_H$ - Wert	Molekülarart
				$\log \epsilon_{\max}$		
3.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydro- (III)	3.83	0.03	277; 331 257; 287; 351	4.09; 4.12 3.90; 3.96; 4.22	1.5 6.0	Neutrilmol. Monoanion
3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydro- (XVII)	4.22	0.03	282; 325 [250] <sup>a)</sup> 288; 346	4.03; 4.12 [3.88] 4.02; 4.20	2.0 6.5	Neutrilmol. Monoanion
3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydro- (XVIII)			[240] 288; 326	[3.88] 3.98; 4.10	6.0	Neutrilmol.
1-Phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydro- (XI)	2.95 9.46	0.05 0.04	265; 324 247; 275; 327 252 333	3.96; 4.04 4.06; 4.24; 4.21 4.34 4.21	0.7 6.2 12.0	Neutrilmol. Monoanion Dianion
3-Methyl-1-phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydro- (XII)	3.49	0.05	235; 265; 324 278; 328	3.99; 3.86; 4.02 3.87; 4.21	1.2 5.8	Neutrilmol. Monoanion
3-Methyl-1-phenyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydro- (XIII)			239; 262; 319	4.19; 4.25; 4.03	6.0	Neutrilmol.
3-Methyl-2-methyl-mercapto-4.7-dioxo-tetrahydro- (VII)	6.47	0.04	223; 296; 339 246; 332	4.35; 3.88; 4.12 4.66; 4.12	4.2 8.7	Neutrilmol. Monoanion
3.8-Dimethyl-2-methyl-mercapto-4.7-dioxo-tetrahydro- (VIII)			229; 298; 340	4.42; 3.91; 4.19	6.0	Neutrilmol.

<sup>a)</sup> [ ] = Schulter

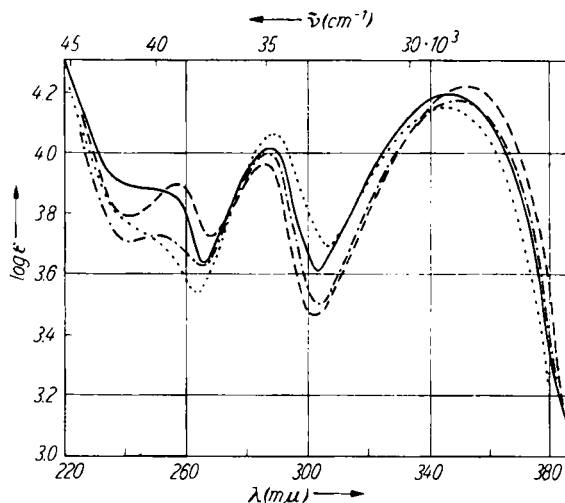


Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutrilmoleküle von 3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XVIII) ( $p_H$  6.0) ———; 3.8-Dimethyl- (III) ( $p_H$  1.5) - - - - und 3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVII) ( $p_H$  2.0) ······

Durch Vergleich der Spektren (Abbild. 1) der Neutrilmoleküle von 3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XVIII) einerseits mit III bzw. XVII andererseits läßt sich nämlich zeigen, daß der 2-Hydroxygruppe die normale Lactamkonfi-

guration zuzuschreiben ist, da andernfalls im Bereich 240–260 $\mu$  ein Maximum bzw. eine Schulter hätte auftreten müssen.

Zugunsten dieser Überlegungen sprechen auch die UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von III und XVII (Abbild. 2), da ihnen die erwarteten zusätzlichen Banden zu eigen sind. Darüberhinaus liefern diese beiden Kurven durch ihre Ähnlichkeit mit denjenigen der Monoanionen des 6,8-Dimethyl- (XVI) und 8-Methyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridins (II) aber auch den Beweis für die Richtigkeit der Dissoziationsreihenfolge 7 (bzw. 8), 1, 3 in I und XV.



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen des 3.6.8-Trimethyl- (XVII) ( $p_H$  6.5) ———; 3.8-Dimethyl- (III) ( $p_H$  6.0) - - - -; 6.8-Dimethyl- (XVI) ( $p_H$  6.5) ······; und des 8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins (II) - · - ·.

In den untersuchten 1-Phenyl-pteridin-Derivaten liegt die 7-Hydroxygruppe zum überwiegenden Teil in der Lactimkonfiguration vor, wie der Spektrenvergleich mit dem 3-Methyl-1-phenyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XIII) lehrt. Die Gegenüberstellung der beiden 2-Methylmercapto-pteridine VII und VIII dagegen spricht eindeutig für eine Lactamgruppierung der 7-Hydroxygruppe.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK danke ich herzlich für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*8-Methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (II)*: 1.8 g *7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (I)* werden in 40 ccm 0.5 *n* KOH in der Wärme gelöst und bei 40° tropfenweise mit 2 ccm *Dimethylsulfat* unter intensivem Rühren versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich schon in der alkalischen Lösung ein Niederschlag ab. Nach Absinken des  $p_H$  auf 9 wird durch Zutropfen von 1 *n* KOH auf diesem Wert gehalten, bis die Methylierung beendet ist. Man säuert mit Salzsäure stark an, beläßt über Nacht im Eisschrank und saugt dann den Niederschlag ab. Aus Wasser (mit Tierkohle!) erhält man nahezu farblose Kristalle, deren Struktur auf papierchromatographischen Wege mit authent. Material gesichert wurde. Ausb. 1 g vom Schmp. > 350°.

Kontinuierliches Extrahieren der Reaktionslösung mit Chloroform (16 Stdn.) liefert 0.3 g *1.3-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (X)*.

*3.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (III)*

a) 1 g *II* wird in 20 ccm 1 *n* NaOH in der Wärme gelöst. Nach Abkühlen auf 60° wird unter Rühren durch tropfenweise Zugabe von 2 ccm *Dimethylsulfat* in 2 ccm Methanol mit der Methylierung begonnen. Während man die Reaktionslösung langsam auf 40° abkühlen läßt, wird die Methylierung fortgesetzt. Der  $p_H$  wird durch Tüpfeln auf Merck's Universalindikatorpapier kontrolliert und nach Absinken auf 9 durch Zugabe von 5 *n* NaOH auf diesem Wert gehalten bis die Methylierung beendet ist. Man säuert mit 5 *n* HCl bis  $p_H$  1 an, stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt dann den Niederschlag ab. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser erhält man ein papierchromatographisch reines Produkt. Schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 0.4 g vom Schmp. > 350° (ab 300° Braunfärbung).

$C_8H_8N_4O_3$  (208.2) Ber. C 46.15 H 3.87 N 26.92 Gef. C 45.95 H 3.88 N 26.54

b) Die Lösung von 2.2 g *3-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IV)* in 25 ccm 0.5 *n* KOH wird bei 40° Wasserbadtemp. und intensivem Rühren tropfenweise mit 4 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach Absinken des  $p_H$  unter 9 läßt man zur Konstanthaltung 2 *n* KOH zutropfen. Nach beendeter Methylierung wird mit 5 *n* HCl bis  $p_H$  1 angesäuert und nach Aufbewahren über Nacht im Eisschrank der abgeschiedene Niederschlag gesammelt (0.9 g). Das Reaktionsprodukt besteht aus einem Gemisch von *III* und *X*, das durch Umkristallisation aus Äthanol getrennt werden kann. *III* als schwerer lösliche Komponente scheidet sich hierbei in reiner Form zuerst ab. Ausb. 0.5 g vom Schmp. > 350°.

Von *X* werden durch Einengen des Filtrates zur Trockne und Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser 0.2 g gewonnen. Eine weitere Menge kann durch 24stdg. kontinuierliche Chloroformextraktion des Reaktionsfiltrates gewonnen werden. Der im Chloroform abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. 0.4 g *X* vom Schmp. 264°.

Nach Trocknen des Chloroformextraktes wird zur Trockne eingeengt und der Rückstand aus wenig Wasser mit Tierkohle umkristallisiert: 0.2 g *1.3-Dimethyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin* vom Schmp. und Misch-Schmp. 195° (Lit.<sup>2)</sup>; Schmp. 195–196°).

c) 0.6 g *VIII* werden mit 12 ccm 5 *n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man verdünnt mit 12 ccm Wasser, behandelt mit Tierkohle und stellt anschließend 3 Tage in den Eisschrank. Der abgeschiedene Niederschlag (0.3 g) erwies sich als ein Gemisch von Ausgangsprodukt (*VIII*) und *III*.

Man behandelt die 0.3 g in der Kälte mit 10 ccm 0.1 *n* Ammoniak, saugt vom Ungelösten ab und säuert das Filtrat mit 1 *n* HCl an. Im Eisschrank scheiden sich Kristalle ab, die nach Absaugen mit wenig Äthanol aufgekocht werden. Man filtriert heiß und kristallisiert dann

den Rückstand aus wenig Wasser um. Nahezu farblose Kristalle, die papierchromatographisch mit *III* identisch sind. Ausb. 0.06 g vom Schmp.  $> 350^\circ$ .

*1-Methyl-2-methylmercapto-4-amino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (VI)*: 6 g *1-Methyl-2-methylmercapto-4.5-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin (V)* werden in 200 ccm Wasser gelöst und nach Abkühlen auf Zimmertemp. mit 6 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt. Der sofort abgeschiedene dicke Niederschlag wird nach 1 Stde. abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle. Ausb. 8 g vom Schmp.  $178^\circ$ , ab  $180^\circ$  wieder fest.

$C_{10}H_{14}N_4O_3S \cdot H_2O$  (288.3) Ber. C 41.66 H 5.59 N 19.44 Gef. C 42.18 H 5.57 N 19.32

*3-Methyl-2-methylmercapto-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VII)*: 8 g *VI* werden mit 200 ccm  $0.5n$   $NaHCO_3$  30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird mit Tierkohle behandelt und dann bis  $p_H$  1 in der Hitze angesäuert. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 4.5 g vom Schmp.  $292$  bis  $294^\circ$  (Zers.).

$C_8H_8N_4O_2S$  (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 42.70 H 3.58 N 24.43

*3.8-Dimethyl-2-methylmercapto-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VIII)*: Die Lösung von 4.5 g *VII* in 40 ccm  $1n$   $KOH$  wird bei  $40^\circ$  Wasserbadtemp. und intensivem Rühren tropfenweise mit 4 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Ungeachtet des sich abscheidenden Niederschlags wird zu Ende methyliert, wobei der  $p_H$  durch tropfenweise Zugabe von  $5n$   $KOH$  auf 9 gehalten wird. Nach beendeter Reaktion wird mit Essigsäure angesäuert, mehrere Stunden im Eisschrank gekühlt und dann der Niederschlag gesammelt. Durch Umkristallisation aus Wasser erhält man farblose Kristalle. Ausb. 3.2 g vom Schmp.  $239^\circ$ .

$C_9H_{10}N_4O_2S$  (238.2) Ber. C 45.38 H 4.23 N 23.52 Gef. C 45.18 H 4.25 N 23.36

*3-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IV)*: 0.2 g *VII* werden mit 10 ccm  $1n$   $H_2SO_4$  2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach mehrstündigem Stehenlassen wird der sich langsam abscheidende Niederschlag abgesaugt und aus Wasser mit Tierkohle umkristallisiert. Farblose Kristalle, die durch Vergleich mit authent. *IV* auf papierchromatographischem Wege identifiziert wurden. Ausb. 0.08 g.

*Methylierung von 1-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (IX)*: Eine Suspension von 2.1 g *IX* in 25 ccm Wasser wird durch Zugabe von  $1n$   $KOH$  auf  $p_H$  9 eingestellt und dann durch gleichzeitiges Zutropfen von 1.5 ccm *Dimethylsulfat* und  $1n$   $KOH$  unter Rühren methyliert. Die Temp. wird durch ein Wasserbad auf  $40^\circ$  gehalten. Es tritt keine vollständige Auflösung ein. Das Ungelöste wird abgesaugt, in Wasser gelöst und durch Ansäuern wieder abgeschieden: 0.9 g unumgesetztes Ausgangsprodukt. Das Reaktionsfiltrat wird mit  $5n$   $HCl$  bis  $p_H$  0 angesäuert. Es scheidet sich ein Niederschlag ab, der nach mehrstündigem Kühlen abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 0.8 g vom Schmp.  $264^\circ$  (Lit.<sup>2</sup>): Schmp.  $264^\circ$ ).

Das Produkt gab mit authent. *X* keine Depression und war auch papierchromatographisch völlig identisch.

*1-Phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XI)*: 8.8 g *3-Phenyl-4.5-diamino-uracil* werden in 200 ccm Wasser unter Rühren suspendiert und dann mit 8 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt. Es tritt Umwandlung des Niederschlages ein. Nach 2 Stdn. wird abgesaugt und danach mit 120 ccm  $1n$   $NaHCO_3$  30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird nach Behandlung mit Tierkohle mit  $5n$   $HCl$  angesäuert. Es scheiden sich glitzernde Kristalle ab, die aus Wasser umkristallisiert werden. Ausb. 4.5 g vom Schmp.  $> 360^\circ$ .

$C_{12}H_8N_4O_3$  (256.2) Ber. C 56.25 H 3.15 N 21.87 Gef. C 55.91 H 3.38 N 21.72



*1-Methyl-3-phenyl-4-amino-uracil-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester*: Die Suspension von 4.6 g *1-Methyl-3-phenyl-4.5-diamino-uracil (XIV)* in 200 ccm Wasser wird mit 6 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt. Es tritt Umwandlung des Niederschlages ein. Nach 2 Stdn. wird scharf abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 5.2 g vom Schmp. 206–207°.

$C_{15}H_{16}N_4O_4$  (316.3) Ber. C 56.96 H 5.10 N 17.71 Gef. C 57.02 H 4.92 N 17.84

*3-Methyl-1-phenyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XII)*

a) 5 g vorstehender Verbindung werden mit 100 ccm 1 n NaHCO<sub>3</sub> 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Es tritt keine vollständige Auflösung ein. Nach beendeter Reaktion wird mit 5 n HCl stark angesäuert. Nach Abkühlen wird abgesaugt und durch Umfällen aus verd. Lauge/Säure gereinigt. Glitzernde farblose Blättchen, die aus Eisessig umkristallisiert werden können. Ausb. 3.1 g vom Schmp. 362°.

b) 2.5 g *XI* werden in 15 ccm 2 n NaOH gelöst und unter Rühren bei 40° Wasserbadtemp. tropfenweise mit 5 ccm *Dimethylsulfat* versetzt. Nach Absinken des  $p_H$  unter 9 gibt man zur Konstanthaltung bei diesem Wert tropfenweise 5 n NaOH zu. Man läßt abkühlen und saugt den abgeschiedenen Niederschlag nach mehrstündigem Stehenlassen ab. Das Filtrat wird angesäuert und der hierbei erhaltene Niederschlag durch Umfällen aus heißer Lauge/Säure gereinigt. Farblose Kristalle. Eine weitere Fraktion wird erhalten, wenn man das zuerst abgeschiedene Reaktionsprodukt mit verd. Ammoniak in der Kälte behandelt, vom Ungelösten absaugt und dann das ammoniakalische Filtrat in der Siedehitze ansäuert. Ausb. 1.2 g vom Schmp. 362°.

$C_{13}H_{10}N_4O_3$  (270.2) Ber. C 57.77 H 3.73 N 20.73 Gef. C 57.98 H 3.80 N 20.64

*3-Methyl-1-phenyl-7-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XIII)*

a) Der in verd. Ammoniak unlösliche Rückstand vorstehender Beschreibung wird durch Umkristallisation aus Äthanol mit Tierkohle gereinigt. Farblose Nadeln. Ausb. 0.5 g vom Schmp. 254°.

b) 1 g *XI* wird in 75 ccm absol. Methanol suspendiert und dann mit *Diazomethan* in Äther (hergestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Unter starker Stickstoffentwicklung tritt nahezu vollständige Auflösung ein. Nach eintägigem Stehenlassen wird vom Ungelösten abgesaugt und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln. Ausb. 0.6 g vom Schmp. 254°.

$C_{14}H_{12}N_4O_3$  (284.3) Ber. C 59.15 H 4.26 N 19.71 1 OCH<sub>3</sub> 10.91  
Gef. C 58.85 H 4.34 N 19.82 OCH<sub>3</sub> 10.98

*6.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVI)*: 1 g *6-Methyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin (XV)* wird in 35 ccm Wasser nach Zugabe von 6 ccm 1 n KOH unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf 40° wird unter Rühren tropfenweise 1 ccm *Dimethylsulfat* in 2 ccm Methanol zugefügt. Durch Zutropfen von 2 n KOH wird der  $p_H$  auf etwa 9 gehalten (Tüpfeln auf Merck's Universalindikatorpapier). Nach beendeter Methylierung wird bis  $p_H$  1 angesäuert. Der abgeschiedene Niederschlag (0.25 g), ein Gemisch von Ausgangssubstanz (XV) und XVI, wird abgesaugt, das Filtrat i. Vak. auf die Hälfte eingengt und 1 Tag im Eisschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird dann gesammelt und aus Wasser bis zur papierchromatographischen Einheitlichkeit umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle. Ausb. 0.45 g vom Schmp. > 350°. Die Substanz zeigte sich papierchromatographisch mit authent. Material identisch.

*3.6.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVII)*: 1.5 g XVI werden in 40 ccm 1 n NaOH in der Hitze gelöst. Nach Abkühlen auf 75° werden unter intensivem Rühren tropfen-

weise 5 ccm *Dimethylsulfat* zugefügt. Der  $p_H$  wird nach Absinken durch Zutropfen von 5 *n* NaOH zwischen 10 und 12 gehalten. Gegen Ende der Methylierung scheidet sich aus der alkalischen Lösung allmählich ein weißer Niederschlag ab (Na-Salz von XVII). Man säuert mit 1 *n* HCl bis  $p_H$  1 an, läßt abkühlen und sammelt den Niederschlag. Farblose Kristalle aus Äthanol/Wasser oder sehr viel Äthanol. Eine zweite Fraktion wird durch kontinuierliche Chloroformextraktion des Reaktionsfiltrates gewonnen. Ausb. 1.1 g vom Schmp. 331 – 334°.

$C_9H_{10}N_4O_3$  (222.2) Ber. C 48.65 H 4.54 N 25.22 Gef. C 48.52 H 4.77 N 25.30

*3.6.8-Trimethyl-2-methoxy-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XVIII)*: Die Suspension von 0.5 g XVII in 10 ccm absol. Methanol wird mit *Diazomethan* in Äther (hergestellt aus 5 g Nitrosomethylharnstoff) versetzt. Unter starker Stickstoffentwicklung tritt eine Umwandlung des Niederschlages ein. Nach 3 Stdn. wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 0.35 g vom Schmp. 243°.

$C_{10}H_{12}N_4O_3$  (236.2) Ber. C 50.84 H 5.12 N 23.72 I OCH<sub>3</sub> 13.12  
Gef. C 50.42 H 5.18 N 23.61 OCH<sub>3</sub> 13.08

*Methylierung von 1.6-Dimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin*: 1.2 g des Pteridins, suspendiert in 20 ccm Wasser, gehen nach Zugabe von 6 ccm 1 *n* KOH klar in Lösung. Unter Rühren wird bei 40° Wasserbadtemp. 1 ccm *Dimethylsulfat* in 3 ccm Methanol tropfenweise zugegeben. Nach Absinken des  $p_H$  wird durch Zutropfen von 1 *n* KOH die Methylierung bei  $p_H$  9 zu Ende geführt. Man säuert mit 5 *n* HCl stark an, saugt den Niederschlag nach mehrstündigem Stehenlassen ab und kristallisiert aus Wasser um. Farblose Nadeln. Ausb. 0.8 g vom Schmp. 308° (Lit.<sup>7)</sup>; Schmp. 308°).

Das Produkt gibt mit authent. *1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin* keine Depression und ist auch papierchromatographisch damit völlig identisch.

<sup>7)</sup> W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **89**, 641 [1956].