

CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN
GESELLSCHAFT

94. Jahrg. Nr. 1

S. 1—304

WOLFGANG PFLEIDERER und MANFRED RUKWIED*)

Pteridine, XI¹⁾

Zur Struktur des Isoxanthopterins

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

(Eingegangen am 1. Juni 1960)

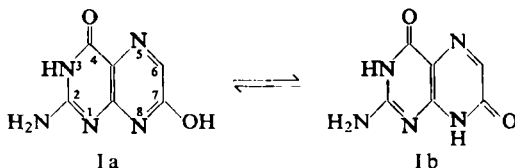
Die Synthese verschiedener *O*- und *N*-Methylderivate des Isoxanthopterins (I) wird beschrieben. Der Vergleich ihrer UV-Absorptionsspektren zeigt, daß I als 2-Amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin formuliert werden muß. Die Dissoziation der aciden H-Atome erfolgt im Isoxanthopterin und seinem homologen 6-Methyl-derivat in der Reihenfolge N-8, N-3.

Das farblose Schmetterlingspigment Isoxanthopterin (I) wurde erstmals in den Flügeln des Kohlweißlings²⁾ und des Zitronenfalters³⁾ in der Natur aufgefunden. Nach Aufklärung seiner Konstitution⁴⁾ zeigte es sich, daß die Substanz einen weit verbreiteten Naturstoff darstellt, den man auch in der Haut von *Rana nigromaculata*⁵⁾, in der Haut von grünen Schlangen⁶⁾ und des Feuersalamanders⁷⁾, in den Larven und Eiern von *Bombyx mori*^{5, 8)}, in der *Drosophila*⁹⁾, in den Schuppen des japanischen Karpfens¹⁰⁾ sowie im menschlichen Harn¹¹⁾ antrifft.

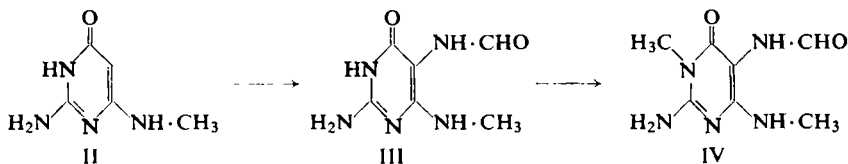
*) Teil der Doktorarb. M. RUKWIED, Techn. Hochschule Stuttgart 1958.

1) X. Mitteil.: W. PFLEIDERER, E. LIEDEK, R. LOHRMANN und M. RUKWIED, Chem. Ber. **93**, 2015 [1960].2) H. WIELAND, H. METZGER, C. SCHÖPF und M. BÜLOW, Liebigs Ann. Chem. **507**, 261 [1933].3) C. SCHÖPF, E. BECKER und E. BUMM, Liebigs Ann. Chem. **507**, 283 [1933]; R. TSCHESCHE und F. KORTE, Chem. Ber. **84**, 641 [1951].4) R. PURRMANN, Liebigs Ann. Chem. **548**, 248 [1941].5) S. NAWA, M. GOTO, S. MATSUURA, H. KAKIZAWA und Y. HIRATA, J. Biochemistry [Tokyo] **41**, 657 [1954].6) J. A. BLAIR und J. GRAHAM, Chem. and Ind. **1955**, 1158.7) TH. KAUFFMANN und K. VOGT, Chem. Ber. **92**, 2855 [1959].8) S. NAWA und T. TAIRA, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] **30**, 632 [1954]; R. TSCHESCHE und F. KORTE, Chem. Ber. **87**, 1713 [1954].9) M. VISCONTINI, M. SCHOELLER, E. LOESER, P. KARRER und E. HADORN, Helv. chim. Acta **38**, 397 [1955]; H. S. FORREST und K. H. MITCHELL, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4865 [1955].10) S. MATSUURA, S. NAWA, M. GOTO und Y. HIRATA, J. Biochemistry [Tokyo] **42**, 419 [1955].11) J. A. BLAIR, Biochem. J. **68**, 385 [1958].

Die Bedeutung dieses Pteridin-Derivates veranlaßte uns, die Bindungsverhältnisse in diesem Naturstoff zu untersuchen, da durch die, zu einem Ringstickstoffatom *o*-ständigen Substituenten — die Aminogruppe in 2- und die Hydroxygruppen in 4- und 7-Stellung — mehrere konstitutionelle Möglichkeiten (Amid-Iminol-Tautomerie) zur Diskussion stehen. Die gestellte Aufgabe vereinfachte sich insofern etwas, als in Fortsetzung zu den Untersuchungen am Pterin¹⁾ zu erwarten war, daß auch in I der Pyrimidinteil eine 2-Amino-4-oxo-dihydro-Struktur aufweisen wird. Das Hauptproblem beschränkte sich somit in erster Linie darauf, festzustellen, ob die 7-Hydroxygruppe in Analogie zu den Ergebnissen der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin-Reihe¹²⁾ in der Lactimform (Ia) oder in Parallele zu den Befunden bei den meisten stickstoffhaltigen, heteroaromatischen α -Hydroxyverbindungen¹³⁾ in der Lactamform (Ib) vorliegt.



Zur Darstellung der verschiedenen 7-Hydroxy-pteridin-Derivate wählten wir, gemäß den früher¹²⁾ dargelegten Prinzipien, wieder die Kondensation zwischen den entsprechenden 4,5-Diamino-pyrimidinen und Glyoxylsäureester-halbacetal. Das 1-Methyl-2,4,5-triamino-6-oxo-dihydropyrimidin (Va)¹⁾ haben wir als Hydrochlorid durch Spaltung der 5-Formylamino-Verbindung mittels methanolischer Salzsäure erhalten. Für die Gewinnung des 2,5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorids (Vb) gingen wir, wie E. FIDLER und H. C. S. WOOD¹⁴⁾, vom 4-Chlor-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin aus, das zunächst im Autoklaven mit wäßrigem Methylamin umgesetzt wurde. Wir erhielten aus dieser Reaktion das 2-Amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (II) nicht in Form hellbrauner Kristalle vom Schmp. 255–257°¹⁴⁾, sondern, wie erwartet, in farblosen Nadelchen, die



bei 265–266° schmolzen. Durch Nitrosierung, Reduktion und Formylierung ließ sich II im Einstufenverfahren¹⁵⁾ sehr glatt in das 2-Amino-4-methylamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (III) überführen. Durch Kochen mit methanolischer

¹²⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957].

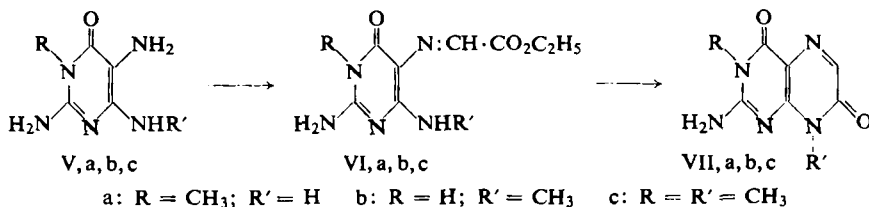
¹³⁾ A. ALBERT, R. GOLDACRE und J. N. PHILLIPS, J. chem. Soc. [London] 1948, 2240; A. ALBERT und J. N. PHILLIPS, ebenda 1956, 1294; S. F. MASON, ebenda 1957, 4874, 5010; S. F. MASON, ebenda 1958, 674; A. ALBERT, Heterocyclic Chemistry S. 31; University of London, The Athlone Press, 1959; F. ARNDT, Angew. Chem. 61, 397 [1949].

¹⁴⁾ J. chem. Soc. [London] 1957, 4157.

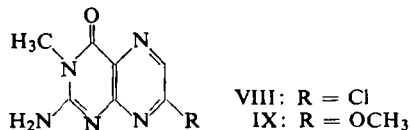
¹⁵⁾ H. BREDERECK und A. EDENHOFER, Chem. Ber. 88, 1306 [1955].

Salzsäure resultierte hieraus Vb, und die alkalische Methylierung mittels Dimethylsulfats lieferte das 1-Methyl-2-amino-4-methylamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (IV), dessen analoge Spaltung zum Hydrochlorid von Vc führte.

Um einen eindeutigen Reaktionsverlauf bei der Synthese der 7-Hydroxy-pteridin-Derivate zu gewährleisten und die Bildung der isomeren 6-Hydroxyverbindungen auszuschließen, haben wir zuerst die Schiffischen Basen VIa–c dargestellt, die dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung cyclisiert wurden.



Da die Synthese des 3.8-Dimethyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridins (VIIc) durch cyclisierende Verseifung in alkalischem und saurem Medium nicht gelang und der Ringschluß durch Kochen in Wasser nur in schlechter Ausbeute erfolgte, stellten wir VIIc durch Methylierung von VIIa dar. Die Umsetzungen mit Dimethylsulfat/Alkali in wäßriger Lösung bzw. mit Methyljodid/Kaliumcarbonat in Methanol gaben dabei sehr gute Ausbeuten. Die gleichzeitige Bildung der isomeren 7-Methoxyverbindung (IX), die wir für die Klärung der Strukturverhältnisse benötigten, konnten wir bei diesen Umsetzungen nicht beobachten. Da auch bei der Einwirkung von Diazomethan auf VIIa der erhoffte Erfolg ausblieb, mußten wir IX auf anderem Wege darstellen.



Es gelang uns die Überführung von VIIa in VIII durch Anwendung eines Gemisches von Phosphorpentachlorid/Phosphoroxchlorid. Unter der Einwirkung von Methylatlösung ließ sich bei Raumtemperatur das Chloratom in VIII sehr leicht durch den Methoxyrest substituieren.

Die Reinheit sämtlicher synthetisierter Pteridine wurde papierchromatographisch geprüft (Tab. 1).

Für die Strukturuntersuchungen haben wir zuerst die p_K -Werte nach der spektrophotometrischen Methode¹⁶⁾ bestimmt und dann die UV-Absorptionsspektren der Neutralkmoleküle und reinen Ionen aufgenommen (Tab. 2).

Die p_K -Werte der 2-Amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridine unterscheiden sich von den früher untersuchten 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridinen¹²⁾ beträchtlich. Während letztere p_K -Werte zwischen 3 und 4 aufweisen, stellen die 2-Amino-4.7-

¹⁶⁾ H. H. PERKAMPUS und TH. ROSSEL, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. **60**, 1102 [1956].

Tab. 1. R_F -Werte und Fluoreszenzfarben von Pteridinen

	n-Butanol/5 n Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH_3 (2:1)		4-proz. Natriumcitrat (2:1)		3-proz. Ammoniumchlorid (2:1)						
	R_F	m μ	R_F	m μ	R_F	m μ	R_F	m μ					
2-Amino-7-oxo-dihydropteridin (X)	0.27	FB	B	0.24	B	HB	B	0.26	B	B	0.27	FB	HB
8-Methyl-2-amino-7-oxo-dihydropteridin	0.48	B	BL	0.58	B	HB	B	0.31	FB	B	0.32	FB	HB
Isoxanthopterin (I)	0.11	FB	B	0.07	B	B	B	0.28	B	B	0.28	B	B
3-Methyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (VII a)	0.17	BL	BL	0.16	BL	BL	BL	0.36	BL	BL	0.38	BL	BL
8-Methyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (VII b)	0.28	B	B	0.24	B	B	B	0.39	B	B	0.41	B	B
3,8-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (VII c)	0.35	BL	B	0.50	BL	B	BL	0.50	BL	BL	0.51	B	B
3-Methyl-2-amino-7-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (IX)	0.51	BL	BL	0.61	BL	BL	BL	0.49	BL	BL	0.52	BL	BL
6-Methyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin	0.16	FB	B	0.08	B	B	B	0.22	B	B	0.24	B	B
3,6-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (XII a)	0.21	B	BL	0.19	BL	BL	BL	0.33	BL	BL	0.31	BL	BL
6,8-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (XII b)	0.40	B	B	0.30	B	B	B	0.42	B	B	0.45	B	B
3,6,8-Trimethyl-2-amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridin (XII c)	0.45	B	BL	0.58	B	B	B	0.46	B	B	0.50	B	B
Vergleichssubstanz: 1,3,6-Trimethyl-7-hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin	0.70	B	B	0.50	B	B	B	0.50	B	B	0.60	B	B

Absteigende Methode auf Papier Schleicher & Schüll 2043 b Gl. Durch Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlängen $\lambda = 254$ m μ und $\lambda = 365$ m μ wurden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = blau, BL = blau leuchtend, HB = hellblau und FB = fahlblau.

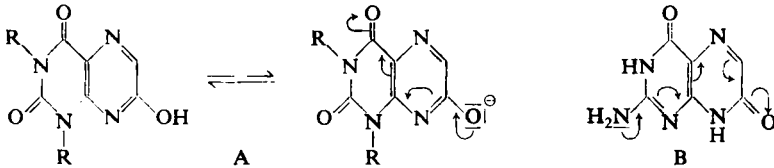
Tab. 2. Physikalische Daten von Pteridinen

	pK -Werte in Wasser (20°) Streuung	λ_{\max}	UV-Absorptionsspektren $\log \epsilon_{\max}$	pH -Wert	Molekularlart		
Isoxanthopterin (I)*	7.34 \pm 0.05 10.06 \pm 0.1	210 229 [254] 221 253	286 340 332 339	4.48 4.46 [3.87] 4.58 4.05	4.00 4.14 3.81 4.11 4.14	4.0 8.7 13.0	Neutralmol. 0 Monoanion - Dianion - - 0
3-Methyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (VIIa)	7.45	227	286 343	4.06	3.99 4.18	5.2	0
8-Methyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (VIIb)	8.10	229 257	284 333	4.63 3.97	3.88 4.13	9.8	0
3,8-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (VIIc)		215 257	280 355	4.24 4.25	3.97 4.14	5.8	0
3-Methyl-2-amino-7-methoxy- 4-oxo-dihydropteridin (IX)		226 [253]	290 344	4.17 [3.75]	3.93 4.16	10.6	0
6-Methyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin		<220 247	279 335	>4.32 4.05	4.00 3.99	6.0	0
3,6-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (XIIa)	7.98 \pm 0.08 10.15 \pm 0.1	212 226 [255] 223 254	289 336 332 338	4.44 4.40 [3.91] 4.40 4.07	4.07 4.15 3.86 4.14 3.63 4.15	5.0 9.0 13.0	0 - -
6,8-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (XIIb)	8.00	226	288 338	4.09	4.07 4.18	5.8	0
3,6,8-Trimethyl-2-amino-4,7-dioxo- tetrahydropteridin (XIIc)	8.40	227 256	284 332	4.58 4.04	3.94 4.14	10.6	0
2-Amino-7-oxo-dihydropteridin (X)	1.5 \pm 0.1 7.50 \pm 0.1	219 215 256 226	293 338 350 340	4.46 4.15 4.06 4.15	4.06 4.16 3.66 4.19 3.97 4.12	6.2 10.6 6.0	0 - 0
8-Methyl-2-amino-7-oxo-dihydro- pteridin	2.05 \pm 0.06	222 258	322	4.46 4.11	4.01	-0.89	Monoanion +
3-Methyl-4,7-dioxo-tetrahydro- pteridin (XI)**	6.19	223 290 225 269 226 261 [234] 230	341 341 323 342 328 327	3.88 4.54 3.74 4.48 4.13 [3.88] 4.41	3.69 4.22 4.22 4.02 3.69 4.23 3.74 3.98 3.71 3.97	4.0 10.0 -0.89 4.0 4.0 8.5	0 - + 0 0 -

* A. ALBERT und H. C. S. WOOD, J. appl. Chem. 3, 521 [1953]. $pK \sim 7.0$; 10.2 ± 0.3 .

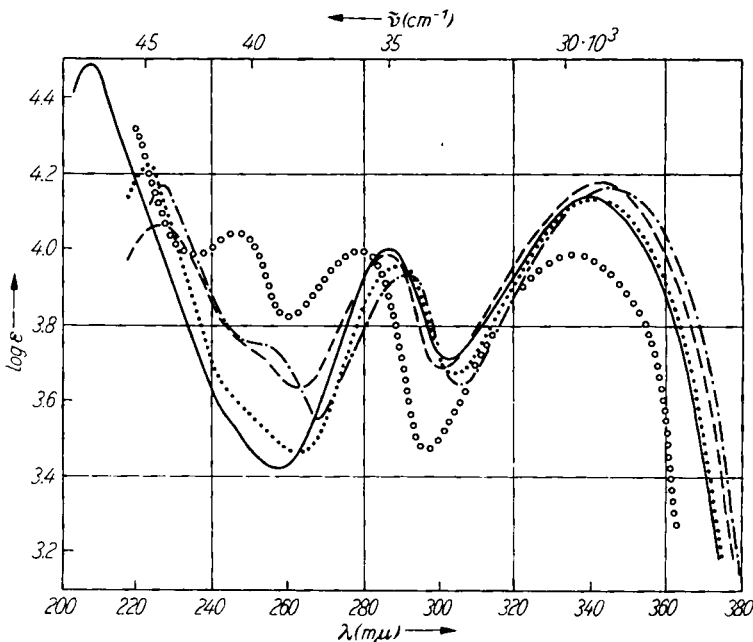
** W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 92, 3190 [1959].

dioxo-tetrahydropteridine mit p_K -Werten im Bereich von 7–8 etwa 10000 mal schwächere Säuren dar. Durch diese auffallenden Differenzen wird offenbar, daß in den zur Diskussion stehenden beiden Pteridinreihen die für das physikalische Verhalten verantwortlichen Strukturelemente nicht in Parallele zueinander gesetzt werden können. Vielmehr beruhen die stark aciden Eigenschaften der 7-Hydroxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridine (A) hauptsächlich auf der begünstigten Mesomeriestabilisierung der



Monoanionen, während in den 2-Amino-4,7-dioxo-tetrahydropteridinen (B) die Mesomerie zwischen der als Elektronendonator fungierenden 2-Aminogruppe und der als Elektronenacceptor in Erscheinung tretenden Carbonylgruppe des Pyrazinteiles nur im Neutalmolekül voll zur Entfaltung kommen kann.

Als logische Konsequenz dieser Betrachtungsweise muß dann gefordert werden, daß im Isoxanthopterin (I) die 7-Hydroxygruppe in der Lactamform vorliegt. Wie



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle von I (p_H 4.0) ———; VII a (p_H 5.2) - - -; VII b (p_H 5.8) ······; VII c (p_H 6.0) - · - · und IX (p_H 6.0) ○○○○

ein Spektrenvergleich (Abbild. 1) der Neutalmoleküle von I, VII a, b, c und IX zeigt, ist dies tatsächlich der Fall, denn die 8-Methyl derivative weisen eine viel größere Ähnlichkeit zum Isoxanthopterinpektrum auf, als die isomere 7-Methoxyverbindung IX.

Insbesondere das im 3-Methyl-2-amino-7-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (IX) zusätzlich auftretende Maximum im Bereich von 250 $m\mu$ scheint dabei für die Lactimform allgemein charakteristisch zu sein, da wir diese Bande auch schon bei den 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridinen bzw. ihren 7-Methoxyderivaten beobachtet haben. Eine Strukturzuordnung an Hand der langwelligen Absorptionsbanden ist in diesem Falle kaum möglich, da die Verschiebungen so gering sind, daß sie größenordnungsmäßig nur denen durch Hyperkonjugation bedingten gleichgestellt werden können.

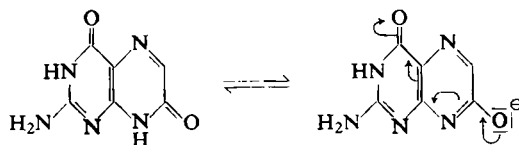
Für die langwellige Absorption der 2-Amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridine glauben wir ebenfalls den oben angegebenen, durch die 2-Amino- und 7-Carbonylgruppe begrenzten Chromophor verantwortlich machen zu können. Führt man nämlich das Isoxanthopterinmolekül bzw. sein 3.8-Dimethylderivat formal auf die in ihnen enthaltenen einfacheren Pteridinderivate, das 2-Amino-7-oxo-dihydro- (X) und das 3-Methyl-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XI) zurück, so lehrt die langwellige Absorption, die im Falle von X und seiner 8-Methylverbindung bei etwa 340 $m\mu$, bei XI jedoch bei 328 $m\mu$ liegt, daß der zweite formulierbare Chromophor



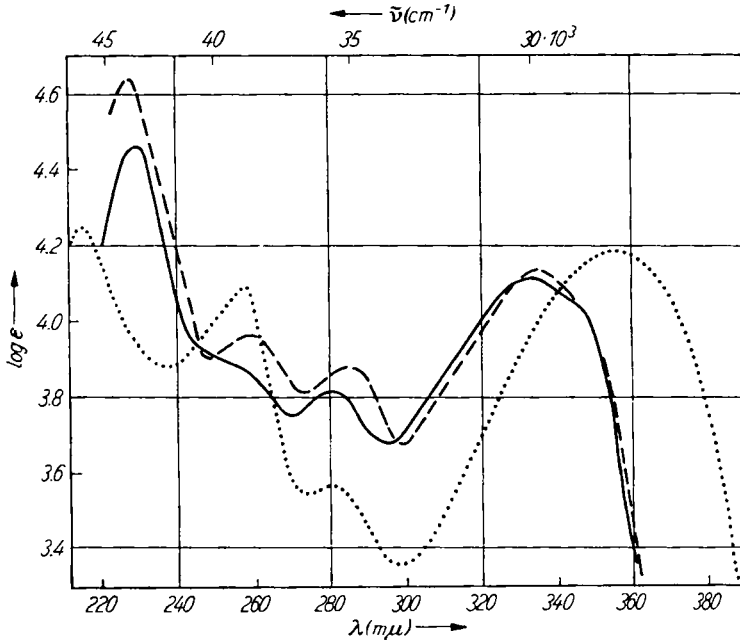
für das optische Verhalten der 2-Amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridine ohne Belang ist.

Die Frage nach der Dissoziationsreihenfolge der aciden H-Atome in I läßt sich an Hand der UV-Absorptionsspektren der Monoanionen ebenfalls leicht beantworten (Abbild. 2). Aus dem nahezu gleichen Kurvenverlauf von I und VIIa kann nämlich unschwer abgeleitet werden, daß die acideste Stelle in I der Wasserstoff am N-8-Atom sein muß. Etwas überraschend erscheint bei der Anionenbildung von I und VIIa im ersten Moment die unerwartete hypsochrome Verschiebung der langwelligen Banden, da normalerweise ein solcher Übergang, infolge der Elektronenzufuhr zum System, von einer Rotverschiebung begleitet ist.

Betrachtet man das vorliegende System jedoch unter den oben dargelegten Gesichtspunkten, so wird klar, daß nach der Abdissoziation des H-Atoms vom N-8, der im Neutramolekül nicht in Erscheinung getretene zweite Chromophor durch die zusätzliche negative Ladung so stark begünstigt wird, daß er nun für das optische Verhalten dieser Molekülart bestimmend wird.

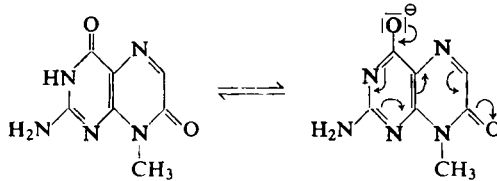


Als Stütze für die Richtigkeit dieser Vorstellungen kann wiederum das 2-Amino-7-oxo-dihydropteridin (X) dienen, das bei der Anionenbildung, wie erwartet, infolge des Fehlens des zweiten Chromophors keine Farbaufhellung zeigt.



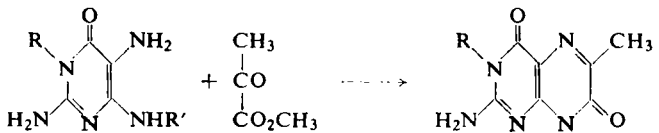
Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Monoanionen von I (p_H 8.7) ———; VIIa (p_H 9.8) - - - - und VIIb (p_H 10.6) ·····.

Die Farbvertiefung beim Übergang vom Neutrale Molekül zum Monoanion in VIIb ist normal, denn sie spiegelt das begünstigte Elektronenspiel in der Längsrichtung des Moleküls wider.



2-Amino-6-methyl-4,7-dioxo-tetrahydropteridine

Die homologen 2-Amino-6-methyl-4,7-dioxo-tetrahydropteridine, die durch Kondensation der entsprechenden 4,5-Diamino-pyrimidine mit Brenztraubensäure-methylester in schwach saurer Lösung dargestellt wurden, zeigten ein den Isoxanthopterin analoges physikalisches Verhalten. Die kleinen Unterschiede liegen dabei in dem zusätzlichen Hyperkonjugationseffekt der 6-Methylgruppe begründet.



V, a, b, c

a: R = CH₃; R' = H b: R = H; R' = CH₃ c: R = R' = CH₃

XII, a, b, c R'

Während XIIb und XIIc in einem eindeutigen Reaktionsverlauf ohne Nebenprodukte gebildet werden, führte die Kondensation von Va mit Brenztraubensäureester unter den verschiedensten p_{H} -Bedingungen stets zu einem Gemisch von 3,6-Dimethyl-2-amino-4,7-dioxo- (XIIa) und 3,7-Dimethyl-2-amino-4,6-dioxo-tetrahydropteridin, die allerdings über die Natriumsalze getrennt werden konnten.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK, der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sind wir für die Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Der chem.-techn. Assistentin, Fräulein I. FINK danken wir für ihre wertvolle Mithilfe bei den Bestimmungen der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (II)*¹⁴⁾: 20 g *4-Chlor-2-amino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁷⁾ werden mit 125 ccm 40-proz. wäßriger *Methylamin*-Lösung 4 Stdn. im Autoklaven auf 110–120° erhitzt. Die erhaltene gelbe Lösung wird in der Wärme von wenig ungelöster Substanz abfiltriert und mit Eisessig angesäuert. Man stellt mehrere Stdn. in Eis und saugt dann den gelblichen Niederschlag ab. Durch Umkristallisation aus 130 ccm Wasser mit Aktivkohle erhält man 15,2 g weiße Nadelchen vom Schmp. 265–266°.

$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (140.1) Ber. C 42.85 H 5.75 N 39.98 Gef. C 42.41 H 5.53 N 40.15

2-Amino-4-methylamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (III): Eine Suspension von 15 g II und 9 g *Natriumnitrit* in 50 ccm *Formamid* wird unter kräftigem Rühren auf 30° erwärmt und dann tropfenweise mit 25 ccm *Ameisensäure* versetzt. Unter Erwärmung tritt vorübergehende Auflösung ein, und dann scheidet sich die rote *Nitrosoverbindung* ab. Man erhitzt jetzt auf 110° und gibt zur Reduktion portionsweise in kleinen Mengen *Natriumdititionit* hinzu, bis Farbumschlag nach Gelb eingetreten ist. Die Temp. sollte hierbei 140° nicht übersteigen. Man läßt abkühlen, saugt den Kristallbrei scharf ab und wäscht mit Wasser und Aceton gut nach. Durch Umkristallisation aus Wasser mit Aktivkohle erhält man 15 g weiße glänzende Nadelchen vom Schmp. >350°.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (201.2) Ber. C 35.82 H 5.51 N 34.81 Gef. C 35.54 H 5.58 N 34.51

2,5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid (Vb): 10 g III werden durch 4stdg. Kochen mit 100 ccm 15–20-proz. methanol. HCl verseift. Nach Abkühlen wird das weiße Dihydrochlorid abgesaugt, mit Methanol gewaschen und über KOH im Exsiccator getrocknet. Zur Reinigung wird in wenig Wasser gelöst, mit dem doppelten Volumen Äthanol versetzt und dann das Hydrochlorid durch Zugabe von Äther als farblose Nadelchen gefällt. Ausb. 8,5 g.

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_5\text{O} \cdot \text{HCl}$ (191.6) Ber. C 31.34 H 5.26 N 36.56 Gef. C 31.26 H 5.32 N 36.38

1-Methyl-2-amino-4-methylamino-5-formylamino-6-oxo-dihydropyrimidin (IV): Die Lösung von 16 g III in 90 ccm 1,5*n* NaOH wird mit 16 g *Dimethylsulfat* 1 Stde. geschüttelt. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines farblosen Niederschlags. Nach 12stdg. Kühlen wird abgesaugt, mit wenig Eiswasser und kaltem Aceton gewaschen und dann aus wenig Wasser umkristallisiert. 11 g farblose Nadelchen vom Schmp. 264–266°.

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$ (197.2) Ber. C 42.63 H 5.62 N 35.52 Gef. C 42.48 H 5.75 N 34.88

1-Methyl-2,5-diamino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid (Vc): 10 g IV werden mit 100 ccm 15–20-proz. methanol. HCl 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das

¹⁷⁾ H. S. FORREST, R. HULL, H. J. RODDA und A. R. TODD, J. chem. Soc. [London] 1951, 3.

Dihydrochlorid wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet. Zur Reinigung wird in wenig Wasser gelöst, mit dem doppelten Volumen Äthanol versetzt und dann das Monohydrochlorid mit Äther ausgefällt. 10 g weiße Nadelchen, die nur im Vakuumexsiccator über KOH ohne Zersetzung haltbar sind.

$C_6H_{11}N_5O \cdot HCl$ (205.7) Ber. C 35.04 H 5.88 N 34.06 Gef. C 34.93 H 5.30 N 33.93

1-Methyl-2.4-diamino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (VIa): Die Lösung von 5.8 g *1-Methyl-2.4.5-triamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid (Va)*¹⁾ in 200 ccm Wasser wird bei Raumtemperatur mit 6 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* geschüttelt bis homogene Lösung eingetreten ist, und dann mit 2 n NaOH auf p_H 6 gebracht. Nach 1stdg. Stehenlassen wird der Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Blaßgelbe Kristalle (aus Äthanol), Ausb. 6.4 g, Schmp. 236–238° (Zers.).

$C_9H_{13}N_5O_3 \cdot H_2O$ (257.2) Ber. C 42.02 H 5.88 N 27.23 Gef. C 42.13 H 5.85 N 27.12

2-Amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (VIb): Analog VIa aus 4.8 g des *Hydrochlorids von Vb* und 4.5 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* in 100 ccm Wasser. Aus Äthanol 5.4 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 240° (Zers.).

$C_9H_{13}N_5O_3 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ (248.2) Ber. C 43.60 H 5.68 N 28.25 Gef. C 43.39 H 5.60 N 28.43

1-Methyl-2-amino-4-methylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-azomethincarbonsäure-(5)-äthylester (VIc): Die Lösung von 3.6 g des *Dihydrochlorids von Vc* in 40 ccm Wasser wird mit 3 g *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* versetzt, mit Ammoniak auf p_H 6 gebracht und der abgeschiedene Niederschlag nach mehrstündigem Stehenlassen gesammelt. 1.9 g hellgelbe Nadeln (aus Wasser) vom Schmp. 233° (ab 245° wieder fest).

$C_{10}H_{15}N_5O_3$ (253.3) Ber. C 47.42 H 5.97 N 27.66 Gef. C 47.05 H 5.96 N 28.01

3-Methyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VIIa): Die Lösung von 5.1 g *VIa* in 120 ccm 0.5 n $NaHCO_3$ wird 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und läßt die heiße Lösung in siedende verd. Salzsäure (8 ccm konz. Salzsäure in 300 ccm Wasser) eintropfen. Nach Abkühlen wird das Rohprodukt gesammelt und über das Natriumsalz gereinigt. Man suspendiert hierzu das Rohprodukt in 40 ccm kochendem Wasser und gibt solange 2 n NaOH zu, bis gerade Lösung eingetreten ist. Nach erneuter Behandlung mit Aktivkohle wird filtriert und über Nacht bei 0° gehalten. Das farblose Natriumsalz wird abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Zur Bildung des freien Pteridins gibt man die Lösung des Natriumsalzes in 150 ccm heißem Wasser tropfenweise in 300 ccm siedende verd. Salzsäure. Nach Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 2.5 g farblose Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O_2$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.53 H 3.73 N 36.72

8-Methyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VIIb): Man kocht die Lösung von 1 g *VIIb* in 75 ccm 1 n $NaHCO_3$ 45 Min. unter Rückfluß, behandelt mit Aktivkohle und läßt das Filtrat davon in 300 ccm siedende verd. Essigsäure eintropfen. Das Rohprodukt wird gesammelt und aus 1500 ccm Wasser umkristallisiert. 0.4 g hellgelbe Nadelchen vom Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O_2$ (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 42.91 H 3.87 N 36.13

3.8-Dimethyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (VIIc)

a) 0.5 g *VIIa* in 50 ccm Wasser werden durch Zugabe von 3 ccm 2 n NaOH gelöst. Unter intensivem Rühren und einer Wasserbadtemp. von 35° läßt man langsam 1 ccm *Dimethylsulfat* zutropfen. Der p_H wird nach Absinken auf 9 durch langsames Zugeben von weiterer 2 n NaOH auf diesem Wert gehalten. Nach 1 Stde. wird der abgeschiedene Niederschlag

abgesaugt und aus 300 ccm Wasser umkristallisiert. 0.47 g farblose, glänzende Nadelchen vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

b) 0.5 g *VIIa* und 0.5 g wasserfreies Kaliumcarbonat werden mit 4 ccm *Methyljodid* in 50 ccm Methanol 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Niederschlag wird abgesaugt. 0.43 g farblose Kristalle (aus Wasser) vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 Gef. C 46.04 H 4.39 N 33.31

3-Methyl-7-chlor-2-amino-4-oxo-dihydropteridin (VIII): 1 g *VIIa* wird mit einem Gemisch von 5 g PCl_5 und 50 ccm frisch destilliertem $POCl_3$ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die ursprünglich farblose Substanz wandelt sich ohne vorübergehende vollständige Lösung in einen gelben Niederschlag um. Nach beendeter Reaktion wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit Eis versetzt. Man saugt nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. ab, suspendiert die Substanz in 30 ccm Wasser und neutralisiert mit 1-proz. Ammoniak bis pH 6–7. Nach erneutem Absaugen wird aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert. 0.43 g hellgelbe Nadeln vom Schmp. 297° (Zers.).

$C_7H_6ClN_5O$ (211.6) Ber. C 39.73 H 2.86 Cl 16.76 N 33.10
Gef. C 39.71 H 2.88 Cl 16.62 N 33.56

3-Methyl-2-amino-7-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (IX): Die Suspension von 0.7 g *VIII* in 10 ccm Methanol wird bei Raumtemperatur unter Schütteln portionsweise mit einem Überschuß an *Methylatlösung* versetzt. Unter mäßiger Selbsterwärmung löst sich *VIII* langsam und es scheidet sich ein feinkristalliner Niederschlag ab. Man läßt 4 Stdn. bei Raumtemp. und über Nacht im Eisschrank stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt, in 10 ccm Wasser gelöst und durch Neutralisation mit Eisessig wieder abgeschieden. Durch Umkristallisation aus wenig Wasser erhält man 0.35 g weiße Nadelchen vom Schmp. $> 350^{\circ}$ (ab 260° Braunfärbung).

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 OCH_3 14.98
Gef. C 46.70 H 4.46 N 33.70 OCH_3 14.48

2-Amino-7-oxo-dihydropteridin (X): Aus der Lösung von 1 g *2.4.5-Triamino-pyrimidin* in 30 ccm Wasser scheidet sich nach Zusatz von 2 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* ein Niederschlag ab, der nach 1stdg. Stehenlassen abgesaugt und mit 25 ccm 1n $NaHCO_3$ 15 Min. unter Rückfluß gekocht wird. Die klare Lösung behandelt man mit Aktivkohle und läßt sie nach Filtrieren in 120 ccm siedende verd. Essigsäure eintropfen. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus viel Wasser umkristallisiert. 1.1 g sandfarbene Kristalle vom Schmp. $> 350^{\circ}$.

$C_6H_5N_5O$ (163.1) Ber. C 44.17 H 3.09 N 42.93 Gef. C 43.92 H 3.22 N 43.06

8-Methyl-2-amino-7-oxo-dihydropteridin: Die mit 1 ccm *Dimethylsulfat* versetzte Lösung von 0.5 g *2-Amino-7-oxo-dihydropteridin* in einem Gemisch von 5 ccm 1n $NaOH$ und 10 ccm Wasser wird 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. 0.3 g sandfarbene Kristalle vom Schmp. 297° .

$C_7H_7N_5O$ (177.1) Ber. C 47.45 H 3.98 N 39.53 Gef. C 47.42 H 3.87 N 39.79

3.6-Dimethyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XIIa): Die Lösung von 5.8 g des *Hydrochlorids Va*¹⁾ in 160 ccm Wasser wird mit 3.6 g *Brenztraubensäure-methylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Der gebildete Niederschlag wird in der Siedehitze abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man löst in 17 ccm 2n $NaOH$ + 40 ccm Wasser in der Hitze, behandelt mit Aktivkohle und läßt abkühlen. Das Natriumsalz von *XIIa* scheidet sich in farblosen, seidig glänzenden Nadelchen ab. Nach Stehenlassen über Nacht wird der Niederschlag gesammelt, in 100 ccm heißem Wasser gelöst und tropfenweise zu 300 ccm siedender verd.

Salzsäure (7 ccm konz. Salzsäure in 300 ccm Wasser) gegeben. Das Pteridin wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet. 1.2 g farblose Nadelchen vom Schmp. >350°.

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 Gef. C 46.16 H 4.51 N 33.74

3.7-Dimethyl-2-amino-4.6-dioxo-tetrahydropteridin: Das rote, salzsaure Reaktionsfiltrat vorstehend beschriebener Kondensation scheidet, mit verd. Ammoniak auf p_H 6--7 gebracht, einen rotgelben, schleimigen Niederschlag ab, der nach Absaugen in einem Gemisch von 10 ccm 2*n* NaOH und 40 ccm Wasser heiß gelöst wird. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und läßt langsam abkühlen. Das Natriumsalz des 3.7-Dimethyl-2-amino-4.6-dioxo-tetrahydropteridins scheidet sich hierbei in feinen gelben Nadelchen ab. Nach Absaugen löst man erneut in 75 ccm heißem Wasser, dem man wenige Tropfen 2*n* NaOH zugesetzt hat, und läßt in 150 ccm siedende 0.5*n* Essigsäure eintropfen. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und aus 1900 ccm Wasser umkristallisiert. 2.9 g gelbe Kristalle vom Schmp. >350°.

$C_8H_9N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$ (216.2) Ber. C 44.51 H 4.65 N 32.45 Gef. C 44.60 H 4.68 N 32.93

6.8-Dimethyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XIIb): 2.9 g des *Hydrochlorids* von *Vb* in 100 ccm Wasser werden mit 2 g *Brenztraubensäure-methylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen sammelt man den Niederschlag, löst ihn in 100 ccm verd. Natronlauge und läßt in der Siedehitze in 300 ccm verd. Essigsäure eintropfen. Dieser Prozeß wird nochmals wiederholt. 2.5 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. >350°.

$C_8H_9N_5O_2$ (207.2) Ber. C 46.37 H 4.38 N 33.80 Gef. C 46.31 H 4.59 N 33.69

3.6.8-Trimethyl-2-amino-4.7-dioxo-tetrahydropteridin (XIIc): 2 g des *Hydrochlorids* von *Vc* werden mit 1.5 g *Brenztraubensäure-methylester* in 100 ccm Wasser 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus 3500 ccm Wasser um. 1.7 g farblose Nadelchen vom Schmp. >350°.

$C_9H_{11}N_5O_2 \cdot H_2O$ (239.2) Ber. C 45.18 H 5.48 N 29.28 Gef. C 44.62 H 5.69 N 29.30

WOLFGANG PFLEIDERER und ROLF LOHRMANN*)

Pteridine, XII¹⁾

Synthese von 2-Amino-4-alkoxy-pteridinen

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

(Eingegangen am 1. Juni 1960)

Die Darstellung verschiedener, in organischen Lösungsmitteln gut löslicher 2-Amino-4-alkoxy-pteridine wird beschrieben. Durch saure oder alkalische Hydrolyse lassen sie sich leicht in 2-Amino-4-oxo-dihydropteridine überführen.

Mit der Einführung von Hydroxy-, Amino- und Mercaptogruppen in stickstoffhaltige heteroaromatische Verbindungen nimmt die Löslichkeit in Wasser und ganz besonders in organischen Lösungsmitteln durch die Möglichkeit zur intermolekularen

*) Diplomarb. R. LOHRMANN, Techn. Hochschule Stuttgart 1958.

¹⁾ XI. Mitteil.: W. PFLEIDERER und M. RUKWIED, Chem. Ber. **94**, 1 [1961], vorstehend.