

WOLFGANG PFLEIDERER

Pteridine, XVII¹⁾

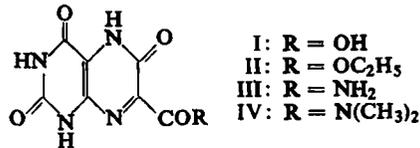
Über die Synthese und Struktur von 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-Derivaten

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

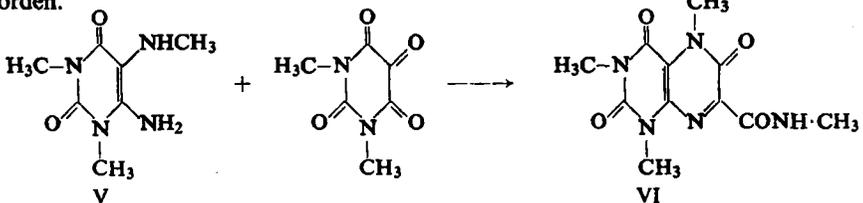
(Eingegangen am 29. August 1961)

Verschiedene 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-Derivate wurden dargestellt und ihre pK-Werte bestimmt. An Hand der UV-Absorptionsspektren werden ihre Strukturen diskutiert.

Wie wir früher²⁾ gezeigt haben, lassen sich die relativ schwer zugänglichen 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(7) durch Umsetzung der freien 4.5-Diamino-uracil-Basen mit 1.3-Dimethyl-alloxan über die primär entstehenden Carbonsäure-N-methylamide darstellen. Dabei war uns aufgefallen, daß die 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamide in alkalischem Medium ungewöhnlich stark leuchtend gelbgrün fluoreszieren, während die entsprechenden Pteridincarbonsäuren selbst nur gelb fluoreszieren. Um diese, zweifelsohne an die Säureamidfunktion gebundene Erscheinung näher untersuchen zu können, haben wir weitere Pteridincarbonsäure-(7)-Derivate dieser Reihe dargestellt. Von der 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (I) stellten wir zuerst den Äthylester (II) dar, der, mit Ammoniak bzw. Dimethylamin umgesetzt, das Amid III und das Dimethylamid IV lieferte.



Ein definiertes 5-Methylderivat (VI) dieser Reihe war durch Kondensation von 1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil (V)³⁾ mit 1.3-Dimethyl-alloxan zugänglich geworden.



Nachdem sämtliche Verbindungen papierchromatographisch auf Reinheit geprüft worden waren (Tab. 1), bestimmten wir ihre pK-Werte durch potentiometrische Titrations-

¹⁾ XVI. Mittell.: W. PFLEIDERER und R. LOHRMANN, Chem. Ber. 95, 738 [1962], vorstehend.

²⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2624 [1957].

³⁾ Privatmittel. U. GOTSMANN, Dissertat. Techn. Hochschule Stuttgart 1961.

Tab. 1. R_F -Werte von 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-Derivaten

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-	n-Butanol/5 n Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. NH_3 (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. NH_4Cl		
	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ	R_F	254 m μ	365 m μ
carbonsäure-(7) (I)	0.03	G	G	0.04	G	G	0.38	G	G
carbonsäure-(7)-äthylester (II)	0.49	G	G	0.25	G	G	0.59	Gl	Gl
carbonsäure-(7)-amid (III)	0.08	G	G	0.07	G	G	0.25	G	G
carbonsäure-(7)-methylamid	0.16	G	G	0.12	G	G	0.31	G	G
carbonsäure-(7)-dimethylamid (IV)	0.27	Gl—Gr	Gr μ	0.12	Gl—Gr	Gr μ	0.67	BG	BG
1-Methyl- -carbonsäure-(7)-methylamid	0.25	G	G	0.21	G	G	0.40	G	G
3-Methyl- -carbonsäure-(7)-methylamid	0.35	G	G	0.30	G	G	0.40	G	G
1.3-Dimethyl- -carbonsäure-(7)-methylamid	0.47	G	G	0.41	G	G	0.52	G	G
1.3.5-Trimethyl- -carbonsäure-(7)-methylamid (VI)	0.58	G	G	0.63	G	G	0.76	G	G

Vergleichssubstanz:

1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b Gl bei 20°.

Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ m μ und $\lambda = 365$ m μ beobachtet man folgende Fluoreszenzfarben: B = blau, Gr μ = grau leuchtend, BG = blaugrau, G = gelb und Gl = gelblich.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-Derivaten

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren λ_{\max} (m μ)	Fluoreszenz- spektren λ_{\max} (m μ)	pH-Wert	Molekül- art								
carbonsäure-(7) (I)		log ϵ_{\max}											
	1.7 \pm 0.1	246	385	4.08	3.88	503	0.0	Neutralmol.					
	7.20	0.06	241	4.10	3.91	503	4.4	Monoanion					
	9.63	0.05	233	266	384	501	8.4	Dianion					
			233	274	396	524	11.8	Trianion					
carbonsäure-(7)-äthylester (II)	4.65	0.1	242		380			0					
	8.94	0.05	[240]	[260]	392	[4.04]	[4.02]	3.86	501				
			235	[250]	[270]	404	[4.11]	[4.07]	[4.03]	3.81	517	11.0	
carbonsäure-(7)-amid (III)	4.43	0.02	244		385			3.95	517	2.0	0		
	9.10	0.1	241	[260]	423	[4.17]	[4.10]	4.00	503	6.8			
				252	429	4.20		3.95	505	12.0			
carbonsäure-(7)-methyramid	4.96	0.05	244		386			3.91	515	2.0	0		
	9.59	0.04		250	419	[4.12]		3.97	499	6.8			
				252	428	4.20		3.93	499	12.0			
carbonsäure-(7)-dimethylamid (IV)	4.76	0.03	250		373			3.86	505	2.0	0		
	9.23	0.05	230	264	394	[4.19]	4.04	3.96	496	6.8			
			230	276	408	[4.19]	4.09	3.90	510	12.0			
1-Methyl- methyramid	4.90	0.03	249		386			3.86	507	2.0	0		
	9.67	0.1	230	261	422	[4.17]		4.01	496	7.5			
				255	[290]	421		4.32	[3.34]	4.07	494	13.0	
3-Methyl- methyramid	5.22	0.1	245		386			3.91	513	2.0	0		
	10.38	0.1	247		419	[4.19]		3.98	499	6.8			
				263	440	4.21		3.87	534	13.0			
1.3-Dimethyl- methyramid	5.16	0.04	247		388			3.95	513	2.0	0		
				253	422	[4.23]		4.00	499	7.5			
1.3.5-Trimethyl- methyramid (VI)			261		422	[4.20]		3.90	501	6.0			

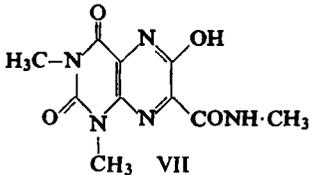
[] Schuster

tion $1/1000$ molarer Lösungen bzw. auf spektrophotometrischem Wege. Die UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle und reinen Anionen basieren auf diesen Werten (Tab. 2).

Die nahezu identischen Kurvenverläufe der UV-Absorptionsspektren der in Tab. 2 aufgeführten Neutramoleküle bringen zum Ausdruck, daß diesen Verbindungen gleiche Strukturen zugrunde liegen müssen. Die Dilactamgruppierung des Pyrimidinteiles dieser Pteridinderivate dürfte dabei auf Grund dieser Übereinstimmung gesichert sein, während die bis jetzt bekannten physikalischen Daten noch keine beweisbaren Aussagen bezüglich der wahren Bindungsverhältnisse der cyclischen Säureamidgruppe des Pyrazinringes zulassen.

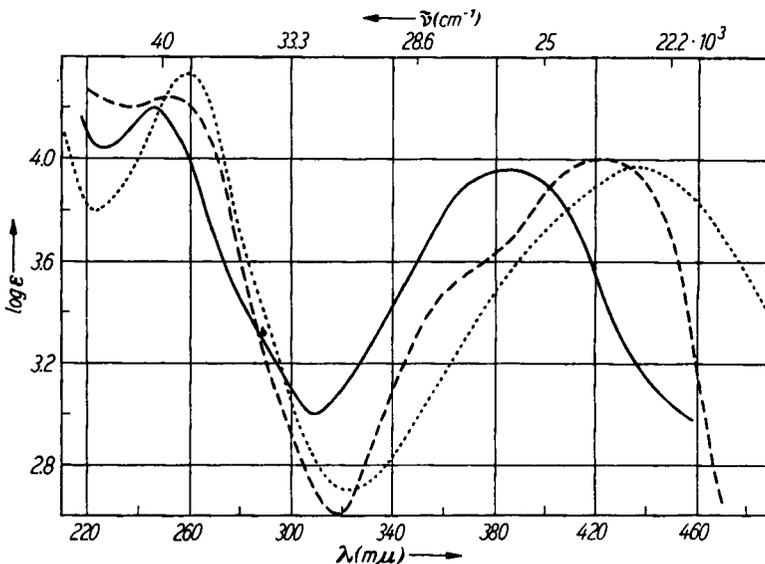
Da wir zur Klärung dieser Frage nicht nur das *N*-5-Methyl- (VI), sondern auch das 6-Methoxyderivat, dessen Synthese uns bis jetzt noch nicht gelungen ist, benötigen, ziehen wir aus Analogiegründen zu den 2.4.6-Trioxo-hexahydropteridinen⁴⁾ den Schluß,

daß auch bei den hier zur Diskussion stehenden Verbindungen die energetisch begünstigte Lactamgruppierung im Pyrazinring vorliegt.



Auf Grund der Erkenntnisse früherer Untersuchungen⁴⁾ zwingt auch die unterschiedliche Lage der langwelligen Absorptionsbanden von VI einerseits

bzw. den Neutramolekülen der übrigen Carbonsäuremethylamide andererseits nicht zu der Annahme, daß hier eine stabile Lactimform (VII) vorliegt.

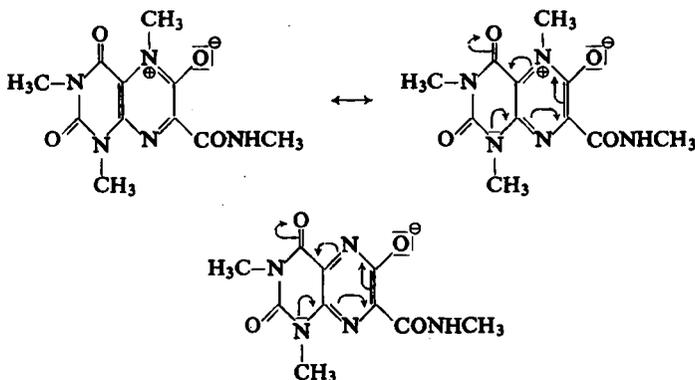


UV-Absorptionsspektren des Neutramoleküls (pH 2.0) — und Monoanions des 1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamids (pH 7.5) - - - und des Neutramoleküls von VI (pH 6.0) ·····

⁴⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2604 [1961].

Beachtet man ferner die Tatsache, daß bei den 6-Oxo-dihydropteridinen in der UV-Absorption nicht die Neutralform, sondern viel mehr das Monoanion (Abbild.) dem *N*-Methylderivat entspricht, so wird offenkundig, daß die Verbindungen dieser Reihe durch das Vorliegen besonderer Verhältnisse ausgezeichnet sind.

Die Moleküleigenschaften dieser Pteridinderivate scheinen weit mehr als bei normalen cyclischen Säureamiden durch zwitterionische Strukturen bestimmt zu sein. Wir glauben sogar, daß der bis jetzt noch nichtverstandenen langwelligen Absorption der 6-Oxo-dihydropteridine allgemein eine merocyaninartige Mesomerie⁵⁾ zugrunde liegt, wodurch die sonst isolierte Säureamidgruppierung des Pyrazinringes in das mesomere Elektronensystem mit einbezogen wird.



Daß die Carbonamid- bzw. Carbonsäure-*N*-methylamid-Gruppierung in 7-Stellung durch die mögliche Wasserstoffbrückenbindung zur benachbarten C=O-Gruppe eine zusätzliche Stabilisierung der zwitterionischen Strukturen bewirkt, lehrt ferner der Vergleich der UV-Absorptionsspektren ihrer Neutrale Moleküle und Monoanionen mit denen des Carbonsäureesters (II) bzw. des Dimethylamids (IV). Da erstere Verbindungen auch die oben erwähnte stark gelbgrüne Fluoreszenz zeigen, II und IV jedoch nicht, dürfte die Ursache dieser Erscheinung ebenfalls mit der Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke in Zusammenhang stehen. Um uns ein klares Bild von den vorliegenden Verhältnissen machen zu können, haben wir dann noch die Fluoreszenzspektren sämtlicher Neutrale Moleküle und Anionen aufgenommen (Tab. 2). Dabei mußten wir feststellen, daß sich die dem bloßen Auge im Tageslicht darbietenden Fluoreszenzunterschiede keineswegs in einer größeren Verschiebung der Fluoreszenzmaxima widerspiegeln.

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt mein Dank der chem.-techn. Assistentin Frl. I. FINK für ihre Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten und der chem.-techn. Assistentin Frau U. EITLE aus dem Institut für Physikalische Chemie in Stuttgart für die Aufnahme der Fluoreszenzspektren.

⁵⁾ Vgl. H. A. STAAB, Einführung in die theoretische organische Chemie, S. 336, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1959.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-äthylester (II): 1 g *2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7) (I)*²⁾ wird in 300 ccm absol. Äthanol nach Zugabe von 1 ccm konz. Schwefelsäure 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend engt man auf etwa 50 ccm ein¹⁾ und versetzt mit 30 ccm Wasser. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank wird der gelbe Niederschlag gesammelt (0.9 g). Man kristallisiert aus Wasser unter Zugabe von Aktivkohle um. 0.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 317° (ab 300° langsame Dunkelfärbung).

$C_9H_8N_4O_5$ (252.2) Ber. C 42.86 H 3.20 N 22.22 Gef. C 42.93 H 3.13 N 22.42

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-amid (III): 0.5 g *II* werden mit 50 ccm ammoniakgesättigtem Äthanol 1 Stde. in der Druckflasche auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen wird der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt (0.5 g) und zweimal aus verd. heißer Ammoniaklösung mit Essigsäure umgefällt. 0.4 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_7H_5N_5O_4$ (223.1) Ber. C 37.67 H 2.26 N 31.39 Gef. C 37.70 H 2.29 N 31.33

2.4.6-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-dimethylamid (IV): 0.65 g *II* werden mit 15 ccm flüssigem Dimethylamin 2 Stdn. im Bombenrohr auf 100° erhitzt. Man verdunstet das Dimethylamin, nimmt den Rückstand mit wenig Wasser auf und säuert in der Hitze mit Essigsäure an. Beim Abkühlen scheiden sich gelbliche Kristalle (0.45 g) ab. 0.3 g gelbliche Kristalle vom Schmp. > 350° (aus Wasser).

$C_9H_9N_5O_4$ (251.2) Ber. C 43.03 H 3.61 N 27.88 Gef. C 42.87 H 4.18 N 27.41

1.3.5-Trimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(7)-methylamid (VI): 0.46 g *1.3-Dimethyl-4-amino-5-methylamino-uracil (V)*³⁾ werden in 5 ccm Wasser nahezu gelöst. Dann setzt man eine warme Lösung von 0.43 g *Dimethylalloxan* in 10 ccm Wasser zu und kocht anschließend 10 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlen wird die orangefarbene Lösung kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Extraktionslösung wird das Chloroform abgezogen. Der sirupöse Rückstand wird in sehr wenig Äthanol aufgenommen, nach Zugabe von etwas Äther scheiden sich im Eisschrank gelbe Kristalle ab (0.3 g). 0.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. 188—190° (aus Alkohol/Äther).

$C_{11}H_{13}N_5O_4$ (279.2) Ber. C 47.31 H 4.69 N 25.08 Gef. C 46.87 H 4.85 N 24.87