

WOLFGANG PFLEIDERER, EGON LIEDEK  
und MANFRED RUKWIED

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

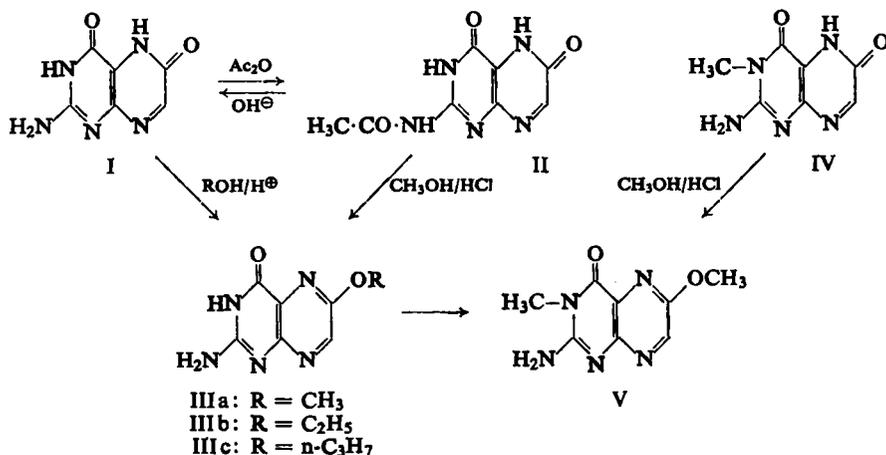
Über eine einfache Darstellungsmethode von 6-Alkoxy-pteridinen

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

(Eingegangen am 29. August 1961)

6-Oxo-dihydropteridine, die am Pyrimidinteil in 2- und 4-Stellung zwei potentiell tautomere Gruppen tragen, lassen sich durch Kochen in mineral-saurer alkoholischer Lösung in die entsprechenden 6-Alkoxy-pteridine überführen. Der Mechanismus der Reaktion wird diskutiert. Substituenten in 7-Stellung unterbinden infolge sterischer Hinderung die Reaktion. Die pK-Werte der neudargestellten Verbindungen wurden bestimmt und ihre UV-Absorptionsspektren aufgenommen.

Die Tatsache, daß das durch Kondensation von 2.4.5-Triamino-6-oxo-dihydro-pyrimidin mit Glyoxylsäureester-halbacetal in stark saurem Medium erhaltene Xanthopterin (I)<sup>2)</sup> stets kleine Mengen seines Isomeren, des Isoxanthopterins enthält, hat uns veranlaßt, die Reinigung des gelben Schmetterlingspigmentes über sein Acetyl-derivat zu versuchen. I läßt sich durch Kochen mit Acetanhydrid glatt in ein Monoacetylderivat überführen, dem die Struktur eines 2-Acetamino-4.6-dioxo-tetrahydro-pteridins (II) zukommen dürfte. Infolge der gesteigerten Löslichkeit von II gegenüber I läßt sich dieses Pteridin durch Umkristallisieren aus Wasser leicht chromatographisch rein erhalten.

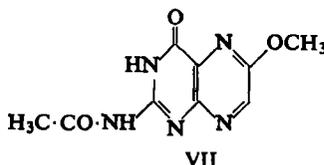
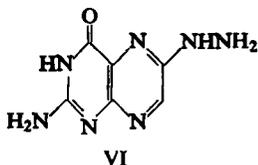


1) XVII. Mittell.: W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 95, 749 [1962], vorstehend.

2) F. KORTE, Chem. Ber. 87, 1062 [1954].

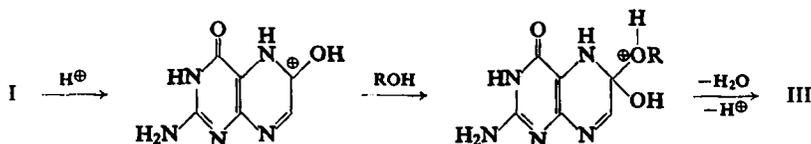
Während die alkalische Verseifung von II erwartungsgemäß zu I zurückführte, wurde bei der sauren Hydrolyse von II mit HCl in Methanol überraschenderweise kein Xanthopterin (I), sondern lediglich eine hellblaue fluoreszierende Komponente gefunden. Sie schied sich aus der Reaktionslösung als Hydrochlorid ab, das durch Kochen in Wasser das freie Pteridin als blaßgelbes Kristallpulver ergab. Diese Farbaufhellung, die sich auch in der hellblauen Fluoreszenz gegenüber der gelben bei I widerspiegelt, legte die Vermutung nahe, daß die für die langwellige Absorption von I mitverantwortliche Säureamidfunktion des Pyrazinringes verändert worden war. Nach der Elementaranalyse und dem positiven Methoxylwert war vermutlich das 2-Amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (IIIa) entstanden. Da auch I in glatter Reaktion mit methanolischer Salzsäure IIIa lieferte, konnte die Richtigkeit der angenommenen Struktur eindeutig dadurch bewiesen werden, daß sowohl seine Methylierung mit Dimethylsulfat/Alkali als auch die Methoxylierung von 3-Methyl-xanthopterin (IV) zum selben 3-Methyl-2-amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (V) führten.

Vergeblich versuchten wir, IIIa, das als cyclischer Imidsäureester angesehen werden kann, mit wäßrigem Alkali zu verseifen, selbst mehrstündiges Kochen mit 2*n* NaOH blieb ohne Einwirkung. Mit diesem Befund stehen auch die mißlungenen Substitutionen der Methoxygruppe durch verschiedene Amine im Bombenrohr bzw. durch siedendes Benzylamin in Einklang. Lediglich Hydrazin war in der Lage, den Methoxyrest zu verdrängen unter Bildung des 2-Amino-6-hydrazino-4-oxo-dihydropteridins (VI).



Mit Acetanhydrid liefert IIIa das 2-Acetylderivat VII, das durch Alkalien erwartungsgemäß wieder in IIIa übergeht.

Da sich die Reaktion I  $\rightarrow$  IIIa relativ rasch vollzieht und dabei nur *ein* Reaktionsprodukt, das *O*-Methylderivat, erhalten wird, kann es sich nicht um eine Methylierung durch das unter den Reaktionsbedingungen entstehende Methylchlorid handeln, sondern vielmehr um eine säurekatalysierte Addition von Methanol an die Säureamidfunktion, der eine Wasserabspaltung folgt.



Dieser Reaktionsmechanismus wird dadurch bestätigt, daß es gelang, I durch Kochen in Methanol bei Gegenwart von etwas konz. Schwefelsäure in IIIa überzuführen.

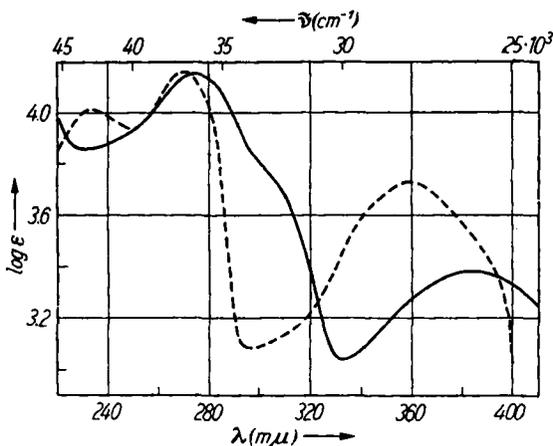
Auf Grund des postulierten Reaktionsverlaufes sollte es möglich sein, auf diesem Wege nicht nur 6-Methoxy-, sondern allgemein 6-Alkoxy-pteridine erhalten zu können, je nachdem in welchem Alkohol man die Umsetzung durchführt. Gemäß den

Erwartungen lieferte dann I in Äthanol/HCl das 2-Amino-6-äthoxy- (III b) und in Propanol/HCl das 2-Amino-6-propyloxy-4-oxo-dihydropteridin (III c).

Der Versuch, das 7-Methyl-xanthopterin analog mit Methanol/HCl zu methoxylieren, führte selbst bei mehrstündigem Kochen zu keiner Umsetzung. Dieser Befund spricht ebenfalls für den Additions-Eliminierungs-Mechanismus, da die zur C=O-Gruppe ortho-ständige Methylgruppe das Herantreten des Alkoholmoleküls an das C-6-Atom sterisch zu behindern scheint. Daß als Ursache für das Ausbleiben der Reaktion ferner nicht nur sterische Faktoren ausschlaggebend sind, offenbarte sich bei den mißlungenen Umsetzungen von 2,4,6-Trioxo-hexahydro-, 4,6-Dioxo-tetrahydro- und 6-Oxo-dihydropteridin mit HCl in Methanol. Während bei ersterer Verbindung der Grund hierfür in ihrer praktischen Unlöslichkeit in  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{HCl}$  gesucht werden muß, dürfte er bei den beiden letztgenannten Pteridinderivaten auf das Fehlen einer bzw. zweier potentiell tautomerer Gruppen am Pyrimidinteil der Moleküle zurückgehen. In Übereinstimmung mit diesen Vorstellungen ließ sich dann das lösliche 1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropteridin in normaler Weise in das 1,3-Dimethyl-6-methoxy-2,4-dioxo-tetrahydropteridin<sup>3)</sup> überführen.

Zur Charakterisierung der neudargestellten 2-Amino-6-alkoxy-4-oxo-dihydropteridine haben wir auf spektrophotometrischem Wege ihre basischen und sauren pK-Werte bestimmt und dann die hierauf basierenden UV-Spektren der Neutramoleküle und reinen Ionen aufgenommen (Tab. 1).

Die übereinstimmenden Kurvenverläufe der 2-Amino-6-alkoxy-4-oxo-dihydropteridine lassen auf identische Strukturen schließen. Setzt man aber das Neutramolekül von III a zu dem des Xanthopterin in Parallele, so erkennt man unschwer, daß hier strukturelle Unterschiede vorliegen müssen (Abbild.).



UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle des Xanthopterin (I) (pH 4.0) ——— und des 2-Amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridins (III a) (pH 5.0) - - -

Insbesondere die relativ niedrige Extinktion der langwelligen Absorptionsbande von I ist charakteristisch, denn sie zeigt, daß das Neutramolekül des gelben Schmetter-

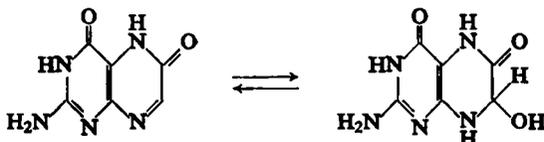
<sup>3)</sup> W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2604 [1957].

Tab. 1. Physikalische Konstanten von Pteridinen

	pK-Werte in Wasser (20°)	Streuung	UV-Absorptionsspektren		log $\epsilon_{\max}$	pH-Wert	Molekülart
			$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )			
I			275 [305]	385	4.15 [3.74]	3.39	Neutralmol. 0
IV	1.60	$\pm 0.1$	239	358	4.08	3.70	Kation +
	6.70	0.1	226 275 [305]	397	4.05 4.21 [3.69]	3.42	0
IIIa	2.37	0.04	237 281	391	4.05 4.23	3.80	Monoanion -
	8.15	0.1	222 255 340 [350]	360	4.10 4.12 3.85 [3.80]	3.73	+
			231 270	373	4.01 4.16	3.80	0
IIIb	2.52	0.06	253	373	4.32	12.0	-
	8.23	0.1	222 255 340 [351]	361	4.12 4.14 3.87 [3.81]	3.74	+
			231 272	373	4.01 4.16	3.80	0
IIIc	2.37	0.1	254	373	4.33	12.0	-
	8.10	0.1	221 255 341 [351]	361	4.07 4.10 3.82 [3.77]	3.69	+
V	2.50	0.1	232 271	375	4.01 4.14	3.74	0
			253	375	4.32	12.0	-
VII	7.89	0.05	231 255 343 [350]	370	4.11 4.05 3.84 [3.80]	3.75	+
			225 250 273	349	4.10 4.08 4.22	3.82	0
			232 280	355	3.89 4.25	3.79	0
			254 [275]	355	4.34 [3.95]	10.0	-

[ ] Schulter

lingspigmentes nicht als solches, sondern vielmehr im Gleichgewicht mit seiner Hydratform vorliegt, die ein Molekül Wasser chemisch gebunden an der C-7-N-8-Doppelbindung<sup>4)</sup> trägt.



Bei IIIa dagegen deutet die normale Extinktion der langwelligen Bande des Neutalmoleküls darauf hin, daß dieses System nicht in der Lage ist, ein Wassermolekül kovalent zu binden. Die bei I und III verschiedene Neigung zur Wasseraddition kann somit auch als Kriterium bei der Klärung der Tautomerieverhältnisse von 6-Hydroxypteridinen betrachtet werden. Da IIIa als blockierte Lactimform des Xanthopterin (I) angesehen werden kann, jedoch nur I Wasser anzulagern vermag, dürfte einmal diese Fähigkeit eines 6-Hydroxy-pteridines allgemein mit der Gegenwart der Lactamgruppierung im Pyrazinring unmittelbar zusammenhängen und zum andern gleichzeitig auch die 2-Amino-4,6-dioxo-tetrahydro-Struktur von I gesichert sein.

Die untersuchten Verbindungen wurden vor der Bestimmung der physikalischen Daten stets papierchromatographisch auf Reinheit geprüft (Tab. 2).

Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit. Unser Dank gilt auch der chem.-techn. Assistentin Fri. I. FINK für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*2-Acetamino-4,6-dioxo-tetrahydropteridin (II)*: 2 g *Xanthopterin (I)* werden mit 150 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt die Lösung mit Aktivkohle, filtriert heiß, engt i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand mehrmals aus Wasser um. Ausb. 1.3 g blaßgelbe, glänzende Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_8H_7N_5O_3 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  (248.2) Ber. C 38.71 H 4.06 N 28.21 Gef. C 38.77 H 4.07 N 28.17

Nach mehrtägigem Trocknen bei 120° i. Vak. über  $P_2O_5$  erhält man die wasserfreie Verbindung.

$C_8H_7N_5O_3$  (221.2) Ber. C 43.44 H 3.19 N 31.67 *N*-Acetyl 19.46  
Gef. C 43.57 H 3.41 N 31.66 *N*-Acetyl 18.68

*3-Methyl-2-amino-4,6-dioxo-tetrahydropteridin (3-Methyl-xanthopterin) (IV)*: 3.8 g *1-Methyl-2,4,5-triamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid*<sup>5)</sup> werden in 15 ccm 78-proz. Schwefelsäure gelöst, auf 90° erwärmt und mit 3.7 g *Glyoxylsäureester-halbacetal* versetzt. Man hält 2–3 Min. auf 90°, kühlt ab und gießt in 60 ccm Wasser. Unter Eiskühlung wird die orangefarbene Lösung mit konz. Ammoniak bis pH 6 neutralisiert. Der erhaltene gelbe Niederschlag wird gesammelt, dann in 60 ccm Wasser unter Zugabe von 20 ccm 2*n* NaOH heiß gelöst und nach Behandlung mit Aktivkohle heiß filtriert. Beim Kühlen kristallisiert das gelbe Natriumsalz von IV in Nadeln aus (2.5 g). Man löst in 330 ccm Wasser, dem man 4 ccm 1*n* NaOH zugesetzt hat, und läßt heiß in siedende verd. Essigsäure (17 ccm 5*n* Essigsäure und 170 ccm

<sup>4)</sup> A. ALBERT und F. REICH, J. chem. Soc. [London] 1961, 127.

<sup>5)</sup> W. PFLEIDERER, E. LIEDEK, R. LOHRMANN und M. RUKWIED, Chem. Ber. 93, 2022 [1960].

Tab. 2.  $R_F$ -Werte von Pteridinen

	n-Butanol/5 <i>N</i> Essigsäure (2:1)		n-Propanol/1-proz. $NH_3$ (2:1)		4-proz. Natriumcitrat		3-proz. $NH_4Cl$	
	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$	$R_F$	254 m $\mu$
I	0.19	GI	0.10	GI	0.37	GI	0.31	GI
IV	0.27	G	0.17	G	0.42	GI	0.47	G
II	0.41	BG	0.16	BG	0.50	BG	0.54	BG
IIIa	0.34	HB	0.31	HB	0.33	HB	0.38	HB
IIIb	0.53	HB	0.41	HB	0.28	HB	0.31	HB
IIIc	0.66	HB	0.56	HB	0.30	HB	0.28	HB
V	0.49	HB	0.54	HB	0.50	HB	0.50	HB
VII	0.55	B	0.38	B	0.54	B <sub>L</sub>	0.52	B <sub>L</sub>
Vergleichssubstanz: 1.3.6-Trimethyl-7-hydroxy-2.4-dioxo- tetrahydropteridin	0.70	B	0.50	B	0.50	B	0.60	B

Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043b GI.

Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  m $\mu$  und  $\lambda = 365$  m $\mu$  werden folgende Fluoreszenzfarben beobachtet: B = blau, B<sub>L</sub> = blau leuchtend, HB = hellblau, BG = blaugrau, G = gelb und GI = gelblich.

Wasser) eintropfen. Es scheidet sich sofort ein gelbes Kristallpulver ab, das nach Abkühlen gesammelt, mit Wasser gewaschen und bei 110° getrocknet wird. Ausb. 1.9 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O_2$  (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26 Gef. C 43.39 H 3.62 N 36.93

*2-Amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin-hydrochlorid*: 3 g *Xanthopterin* werden in 200 ccm *Methanol* unter Durchleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Die rötliche Lösung wird mit Aktivkohle behandelt und filtriert. Beim Abkühlen scheiden sich blaßrote Kristalle ab, die man nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank absaugt, mit *Methanol* und *Äther* wäscht und bei 110° trocknet (1.7 g); Einengen des Filtrates ergibt eine zweite Fraktion (0.6 g). Blaßrote Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$  (247.6) Ber. C 33.94 H 4.07 N 28.28  $OCH_3$  12.52  
Gef. C 33.67 H 3.62 N 28.55  $OCH_3$  12.49

*2-Amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (IIIa)*

a) 0.5 g des *Hydrochlorids* werden in 250 ccm Wasser 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Das Produkt löst sich nicht, wird jedoch hellgelb. Man saugt heiß ab, wäscht mit Wasser und *Äthanol* und trocknet bei 110°. Ausb. 0.4 g hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. > 350°.

$C_7H_7N_5O_2$  (193.2) Ber. C 43.52 H 3.65 N 36.26  $OCH_3$  16.06  
Gef. C 42.99 H 3.72 N 36.09  $OCH_3$  15.85

b) 0.5 g *II* werden in 80 ccm *Methanol* unter Durchleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in verd. Kalilauge auf, behandelt mit Aktivkohle und läßt das Filtrat langsam in siedende 1 n Essigsäure eintropfen. Der gelbliche krist. Niederschlag wird gesammelt, gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.3 g vom Schmp. > 350°.

c) 0.12 g *2-Acetamino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin (VII)* werden in 10 ccm 1 n NaOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man läßt die heiße Lösung langsam in siedende verd. Essigsäure eintropfen, wobei sich ein hellgelber Niederschlag abscheidet. Ausb. 0.08 g vom Schmp. > 350°.

*2-Amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin-methylsulfat*: 1 g *I* wird in 100 ccm *Methanol*, dem man 7 ccm konz. *Schwefelsäure* zugesetzt hat, 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ungelöstes von etwas Ungelöstem behandelt man mit Aktivkohle, filtriert und engt i. Vak. auf ein kleineres Volumen ein. Nach Abkühlen scheidet sich ein blaßroter Niederschlag ab. Er wird abgesaugt, mit *Methanol* und *Äther* gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.6 g vom Schmp. > 350°.

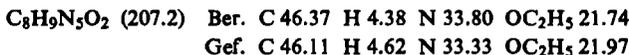
$C_7H_7N_5O_2 \cdot H_2O \cdot CH_3OSO_3H$  (323.3) Ber. C 29.71 H 4.05 N 21.66  $OCH_3$  19.19  
Gef. C 30.22 H 3.66 N 21.44  $OCH_3$  18.79

Der Nachweis, daß es sich bei der Substanz um das methylschwefelsaure Salz und nicht um das Sulfat  $\cdot CH_3OH$  handelt, konnte dadurch erbracht werden, daß sich nach Kochen der Verbindung mit Wasser im Filtrat mittels Bariumionen kein Sulfat nachweisen ließ.

*2-Amino-6-äthoxy-4-oxo-dihydropteridin (IIIb)*: 1 g *I* wird in 100 ccm absol. *Äthanol* unter Durchleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* 3 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und engt auf ein kleineres Volumen ein. Das *Hydrochlorid* scheidet sich in hellbräunlichen Kristallen ab. Ausb. 0.8 g vom Schmp. > 350°.

$C_8H_9N_5O_2 \cdot H_2O \cdot HCl$  (261.7) Ber. C 36.71 H 4.62 N 26.76  $OC_2H_5$  17.22  
Gef. C 36.80 H 4.35 N 26.53  $OC_2H_5$  17.38

Die freie Verbindung *IIIb* erhält man durch 10 Min. langes Kochen von 0.5 g *Hydrochlorid* in 150 ccm Wasser. Das schwerlösliche hellgelbe Kristallpulver wird heiß abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 0.4 g vom Schmp. > 350°.

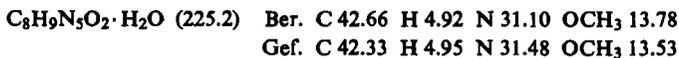


*2-Amino-6-propyloxy-4-oxo-dihydropteridin-hydrochlorid* (entspr. *IIIc*): 1 g *I* wird in 100 ccm *Propanol* unter Durchleiten von trockenem *Chlorwasserstoff* 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und engt i. Vak. auf ein kleineres Volumen ein. Es scheiden sich hellbräunliche Kristalle ab. Ausb. 0.6 g vom Schmp. > 350°.



*1-Methyl-2-amino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin* (*V*)

a) 0.5 g *IV* werden mit 100 ccm bei 0° gesätt. *methanolischer Salzsäure* 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der hellgelbe Rückstand wird in 50 ccm Wasser aufgenommen und mit verd. Ammoniak bis pH 7 versetzt. Die gelbe Kristallmasse (0.49 g) wird mit 350 ccm Wasser aufgekocht, von wenig Ungelöstem abfiltriert und langsam abkühlen gelassen. Man erhält gelbe Nadelchen, die aus Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert werden. Ausb. 0.41 g hellgelbe Nadelchen vom Schmp. > 350°.



b) 1 g *IIIa* wird in 10 ccm 1 *n* KOH gelöst und unter Rühren 1 ccm *Dimethylsulfat* in 2 Portionen zugegeben. Nach kurzer Zeit beginnt die Abscheidung eines Niederschlags. Man setzt nochmals 2 ccm 1 *n* KOH zu und rührt noch weitere 60 Min. Der hellgelbe Niederschlag wird abgesaugt (0.7 g) und aus Wasser bis zur chromatographischen Reinheit umkristallisiert. Ausb. 0.55 g vom Schmp. > 350°.

*1.3-Dimethyl-6-methoxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin*<sup>3)</sup>: 0.1 g *1.3-Dimethyl-2.4.6-trioxo-hexahydropteridin*<sup>3)</sup> werden in 100 ccm bei 0° gesätt. *methanolischer Salzsäure* 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt i. Vak. zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Wasser um. Ausb. 53 mg farblose Kristalle vom Schmp. 223—224° (Lit. <sup>3)</sup>: 224°).

*2-Amino-6-hydrazino-4-oxo-dihydropteridin* (*VI*): 0.3 g *IIIa* werden mit 9 ccm *Hydrazinhydrat* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Es tritt hierbei keine Auflösung ein. Man läßt abkühlen, saugt den gelben Niederschlag ab, der mit Wasser und Äthanol gut gewaschen und bei 110° getrocknet wird. Ausb. 0.22 g gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 350°.



*2-Acetamino-6-methoxy-4-oxo-dihydropteridin* (*VII*): 0.7 g *IIIa* werden mit 50 ccm *Acetanhydrid* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach etwa 90 Min. tritt Lösung ein. Beim Abkühlen scheiden sich farblose Kristalle ab (0.5 g). Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand und die erste Fraktion werden getrennt aus Wasser umkristallisiert. Man erhält in beiden Fällen identische Produkte. Ausb. 0.7 g farblose, feine Nadeln vom Schmp. 274 bis 275° (Zers.).

