

GOTTHARD NÜBEL*) und WOLFGANG PFLEIDERER

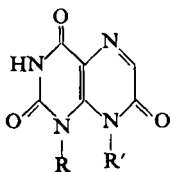
Pteridine, XXI¹⁾Über die Synthese und Struktur von *N*-8-substituierten
2.4.7-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6)

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

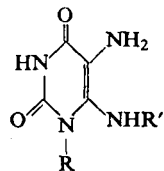
(Eingegangen am 6. Dezember 1961)

Verschiedene 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihre Ester werden synthetisiert. Die p*K*-Werte wurden bestimmt und die darauf basierenden UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle und reinen Anionen aufgenommen. Durch Spektrenvergleich wird gezeigt, daß entgegen der Erwartung nicht die Carboxylgruppe, sondern das N-1-Atom das acideste H-Atom trägt. Die Dissoziationssequenz der beweglichen H-Atome ist in den 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) N-1, Carboxylgruppe, N-3.

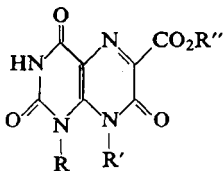
Das Auffinden des 8-Ribityl-6.7-dimethyl-2.4-dioxo-tetrahydro-²⁾ und 8-Ribityl-6-methyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridins³⁾ in der Natur hat uns veranlaßt, in Er-



- XV: R = H; R' = C₂H₅
 XVI: R = H; R' = CH₂·CH₂OH
 XVII: R = H; R' = CH₂·CH₂O·COCH₃
 XVIII: R = H; R' = CH₂·C₆H₅



- I: R = H; R' = CH₃
 II: R = H; R' = C₂H₅
 III: R = H; R' = CH₂·CH₂OH
 IV: R = H; R' = CH₂·C₆H₅
 V: R = R' = CH₃



- VI: R = R'' = H; R' = CH₃
 VII: R = H; R' = R'' = C₂H₅
 VIII: R = R'' = H; R' = C₂H₅
 IX: R = R'' = H; R' = CH₂·CH₂OH
 X: R = H; R' = CH₂·CH₂OH; R'' = CH₃
 XI: R = R'' = H; R' = CH₂·C₆H₅
 XII: R = H; R' = CH₂·C₆H₅; R'' = CH₃
 XIII: R = R' = CH₃; R'' = C₂H₅
 XIV: R = R' = CH₃; R'' = H

*) Teil der Dissertat. G. NÜBEL, Techn. Hochschule Stuttgart 1960.

¹⁾ XX. Mitteil.: W. PFLEIDERER und K. DECKERT, Chem. Ber. **95**, 1597 [1962], vorstehend.

²⁾ T. MASUDA, Pharmac. Bull. Japan **4**, 71, 72 [1956]; **5**, 375 [1957]; T. MASUDA, T. KISHI und M. ASAI, ebenda **6**, 29 [1958]; G. F. MALEY und G. W. E. PLAUT, J. biol. Chemistry **234**, 641 [1959].

³⁾ T. MASUDA, Pharmac. Bull. Japan **4**, 72 [1956]; T. MASUDA, T. KISHI und M. ASAI, ebenda **5**, 598 [1957]; **6**, 113 [1958]; G. W. E. PLAUT und G. F. MALEY, Arch. Biochem. Biophysics **80**, 219 [1959].

gänzung zu den 7-Hydroxy-2.4-dioxo-tetrahydropteridin-carbonsäuren-(6)⁴⁾ verschiedene *N*-8-substituierte 2.4.7-Trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) darzustellen und ihre Strukturen zu untersuchen, um sie als Modellsubstanzen potentieller natürlicher Pteridine verwenden zu können.

Die Synthese gestaltete sich relativ einfach, da uns die für die Kondensation mit Mesoxalester erforderlichen 5-Amino-4-alkylamino-uracile^{5,6)} auf Grund anderer Untersuchungen leicht zugänglich waren.

Nachdem sämtliche Verbindungen papierchromatographisch (Tab. 1) auf Reinheit und Einheitlichkeit geprüft worden waren, haben wir ihre *pK*-Werte durch potentiometrische Titration $1/1000$ molarer Lösungen bzw. spektrophotometrisch bestimmt, und durch Aufnahme der UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle und reinen Anionen eine übereinstimmende Grundlage für die Diskussion der Strukturen geschaffen (Tab. 2).

Tab. 1. *R_F*-Werte von 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihren Estern

	n-Butanol/ 5 <i>n</i> Essigsäure (2:1)			n-Propanol/ 1-proz. NH ₃ (2:1)			4-proz. Natriumcitrat			3-proz. NH ₄ Cl		
	<i>R_F</i>	254 mμ	365 mμ	<i>R_F</i>	254 mμ	365 mμ	<i>R_F</i>	254 mμ	365 mμ	<i>R_F</i>	254 mμ	365 mμ
VII	0.30	B _L	B _L	0.58	B _L	B _L	0.52	B _L	B _L	0.61	B _L	B _L
VIII	0.11	B _L	B _L	0.11	B _L	B _L	0.62	B _L	B _L	0.58	B _L	B _L
IX	0.06	B _L	B _L	0.07	B _L	B _L	0.64	B _L	B _L	0.65	B _L	B _L
X	0.12	B _L	B _L	0.35	B _L	B _L	0.48	B _L	B _L	0.57	B _L	B _L
XI	0.23	B _L	B _L	0.27	B _L	B _L	0.61	B _L	B _L	0.63	B _L	B _L
XII	0.39	B _L	B _L	0.63	B _L	B _L	0.48	B _L	B _L	0.57	B _L	B _L
XIII	0.38	B _L	B _L	0.34	B	B _L	0.57	B	B	0.61	B	B
XIV	0.23	B _L	B _L	0.19	B	B	0.70	B	B	0.66	B	B
XXVIII	0.68	B _L	B _L	0.70	B _L	B _L	0.78	B _L	B _L	0.78	B	B _L
XXIX	0.50	B _L	B _L	0.41	B _L	B _L	0.54	B	B	0.58	B	B
XV	0.26	B _L	B _L	0.44	B _L	B _L	0.47	B _L	B _L	0.60	B _L	B _L
XVI	0.13	B _L	B _L	0.28	B _L	B _L	0.50	B _L	B _L	0.61	B _L	B _L
XVII	0.27	B _L	B _L	0.48	B _L	B _L	0.56	B _L	B _L	0.68	B _L	B _L
XVIII	0.42	B _L	B _L	0.63	B _L	B _L	0.50	B _L	B _L	0.59	B _L	B _L

Vergleichssubstanz:

1.3.6-Tri- methyl-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 bGl. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ mμ bzw. $\lambda = 365$ mμ beobachtet man folgende Fluoreszenzfarben: B = blau und B_L = blau leuchtend.

Ein Vergleich der UV-Absorptionsspektren der Neutalmoleküle führt zu dem Schluß, daß sämtlichen in Tab. 2 aufgeführten Hexahydropteridincarbonensäuren und ihren Estern identische Strukturen zukommen. Die zum Teil auftretenden geringen Verschiebungen der kurzwelligen Absorptionsbanden spiegeln dabei die Hyperkonjugationseffekte der Methylgruppen am Pyrimidinteil des Pteridinskeletts wider. Es scheint so zu sein, daß die 3-Methylgruppe lediglich bei der kurzwelligen Bande eine

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

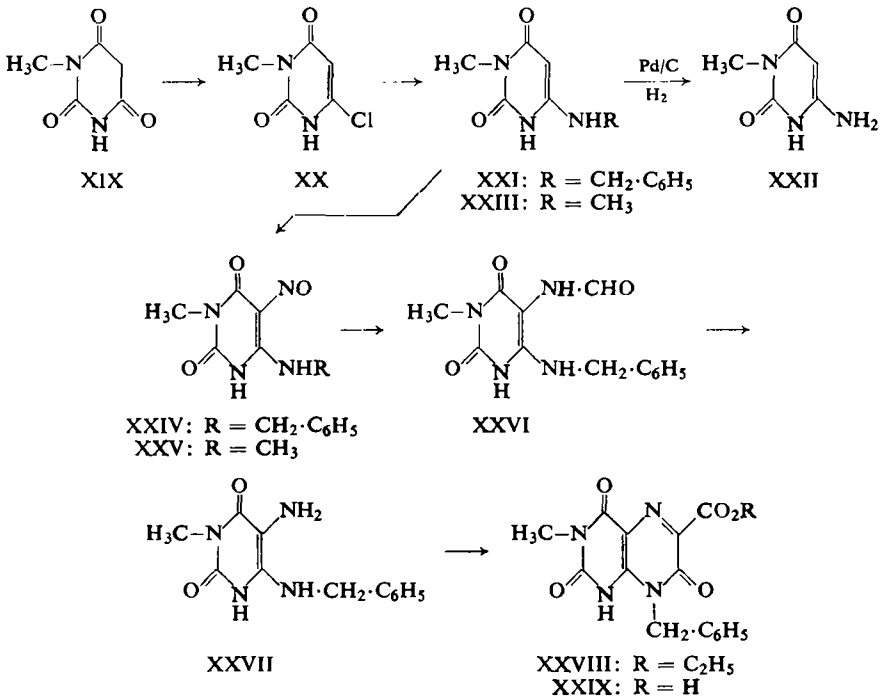
5) W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Liebigs Ann. Chem. 631, 168 [1960].

6) W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Liebigs Ann. Chem. 647, 155 [1961].

Bathochromie bedingt, während die 1-Methylgruppe auch noch die mittlere Absorptionsbande zu etwas längeren Wellen hin verschiebt.

Bei den Monoanionen fallen vor allem die Abweichungen im spektroskopischen Verhalten auf, die die 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) gegenüber den 1.8-Dimethyl- (XIV) und 1.3.8-Trimethyl-Derivaten (XXX)⁴⁾ zeigen. Den Übergang vom Neutalmolekül zum Monoanion erkennt man an der bathochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande bei VI, VIII, IX und XI, während XIV und XXX diesen durch einen hypsochromen Effekt gleicher Größenordnung anzeigt.

Diese Tatsache läßt sich nur so deuten, daß in beiden Fällen in erster Stufe verschiedene Protonen abdissoziieren. Da in XXX nur das Proton der Carboxylgruppe in Frage kommt, kann in den Pteridincarbonsäuren VI, VIII, IX und XI die Säurefunktion nicht auch die acideste Stelle des Moleküls darstellen. Zieht man die Carbonsäureester VII, X und XII in die Diskussion mit ein, so wird auf Grund des nur unwesentlich verschiedenen Säurecharakters, sowie der analogen bathochromen Verschiebung beim Übergang vom Neutalmolekül zum Monoanion offenkundig, daß in den in 1.3-Stellung unsubstituierten 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihren Estern das bewegliche H-Atom am Pyrimidinring lokalisiert sein muß.



Wie man aus dem übereinstimmenden Verhalten von XXX und XIV schließlich ableiten kann, muß dabei die Entscheidung zugunsten des H-Atoms am N-1-Atom

Tab. 2. Physikalische Konstanten von 8-Alkyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) und ihren Estern

V(4), a)	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren			pH	Moleküliart			
		λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$						
VI(4), a)	2.15*) \pm 0.1	242	277	360	3.83	4.01	4.25	0.0	Neutralmol. 0
	4.72 \pm 0.02	273	283	381	3.99	4.00	4.28	3.4	Monoanion -
	13.06*) \pm 0.1	260	290	359	3.70	4.02	4.25	8.0	Dianion - -
VII	2.93 \pm 0.1	225	265	377	4.09	4.18	4.35	5 n NaOH	Trianton - - -
		240	278	358	3.82	3.98	4.20	0.0	0
		270	286	379	3.92	3.87	4.36	7.0	-
VIII	2.28*) \pm 0.1 4.85 \pm 0.03 13.1*) \pm 0.1	243	278	360	3.82	3.97	4.21	0.0	0
		274	284	382	3.92	3.92	4.18	3.5	-
		260	290	360	3.69	3.98	4.21	8.0	-
IX	1.94*) \pm 0.1 4.78 \pm 0.02 12.6*) \pm 0.1	223	265	379	4.07	4.12	4.29	5 n NaOH	- - -
		248	277	360	3.83	3.95	4.19	0.0	0
		273	285	384	3.93	3.90	4.22	3.5	-
X	2.65*) \pm 0.1	225	265	370	4.32	4.11	4.19	5 n NaOH	- - -
		243	278	359	3.88	4.00	4.22	0.0	0
		271	285	380	3.96	3.91	4.39	7.0	-
XI	1.69*) \pm 0.1 4.77 \pm 0.03 12.9*) \pm 0.1	242	277	361	3.89	4.03	4.20	-0.89	0
		273	286	384	3.97	3.94	4.29	3.5	-
		263	290	361	3.79	4.00	4.21	8.0	-
XII	2.06*) \pm 0.05	228	266	382	4.08	4.19	4.31	5 n NaOH	- - -
		241	277	360	3.92	4.06	4.24	0.0	0
		271	284	381	4.00	3.95	4.40	7.0	-
XIII	7.74 \pm 0.04	[260]	285	365	[3.81]	4.03	4.22	5.0	0
		230	269	377	4.10	4.06	4.32	10.0	-

XIV	2.22*) \pm 0.1 8.54*) \pm 0.1	[265] 286 366 290 347	286 366 290 347	[3.80] 3.96 4.22 4.05 4.10	0.0 5.0	0 —
XXX*)	2.82 \pm 0.03	266 282 360 263 288 369 290 346	266 282 360 263 288 369 290 346	3.88 3.85 4.17 3.89 3.92 4.23 4.06 4.13	11.0 0.0 5.0	— 0 —
1.3.8-Trimethyl-2.4.7-trioxo- hexahydro-pteridin-carbon- säure-(6)-äthylester ⁴⁾		218 261 288 365	218 261 288 365	4.25 3.87 3.96 4.23	7.0	0
XXVIII	2.16*) \pm 0.06	253 274 270 [284] 382	253 274 270 [284] 382	3.91 3.96 4.02 [3.79] 4.35	0.0 4.0	0 —
XXIX	1.65*) \pm 0.1 4.58 \pm 0.1	253 279 271 [287] 387 263 290 364	253 279 271 [287] 387 263 290 364	4.00 3.98 4.09 [3.85] 4.35 3.90 3.92 4.23	-0.89 3.0 7.0	0 — —
8-Methyl-2.4.7-trioxo- hexahydropteridin ^{9), a)}	3.80 \pm 0.03 12.85*) \pm 0.1	277 330 252 285 348 225 260 362	277 330 252 285 348 225 260 362	4.10 4.08 3.69 4.00 4.17 3.76 3.92 4.02	1.5 7.0 5 n NaOH	0 — —
XV	3.87 \pm 0.01 13.02*) \pm 0.1	277 330 256 287 350 227 271 365	277 330 256 287 350 227 271 365	4.05 4.06 3.74 4.01 4.17 3.90 4.11 4.20	1.0 7.0 5 n NaOH	0 — —
XVI	3.51 \pm 0.03 12.79*) \pm 0.1	277 330 259 286 350 224 261 362	277 330 259 286 350 224 261 362	4.04 4.03 3.71 3.99 4.16 4.11 4.08 4.15	1.0 7.0 5 n NaOH	0 — —
XVII	3.20*) \pm 0.03	277 330 287 350	277 330 287 350	4.06 3.97 4.16	1.0 8.0	0 —
XVIII	3.05*) \pm 0.06 12.98*) \pm 0.1	277 331 259 286 350 230 263 368	277 331 259 286 350 230 263 368	4.08 4.04 3.71 3.97 4.13 3.88 4.11 4.20	0.0 7.0 5 n NaOH	0 — —

[] Schulter. ^{a)} Die pK-Werte und UV-Absorptionsspektren wurden neu bestimmt. *) Spektrophotometrisch bestimmt.

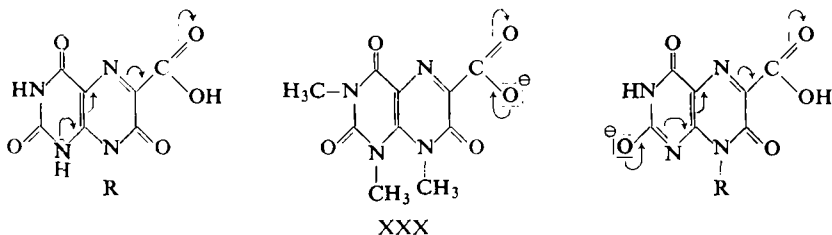
fallen. Diesen Befund haben wir durch die Synthese eines 3,8-Dialkyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6)-esters eindeutig gesichert. Zu diesem Zweck wurde aus Monomethylbarbitursäure (XIX) in Analogie zu früheren Untersuchungen⁷⁾ mit Phosphoroxchlorid in guter Ausbeute eine Monochlorverbindung erhalten, der wir die Struktur eines 1-Methyl-4-chlor-uracils (XX) zuschreiben, da ihr Umsetzungsprodukt mit Benzylamin (XXI) bei der katalytischen Hydrierung mittels Pd/Tierkohle das 1-Methyl-4-amino-uracil (XXII)⁸⁾ liefert.

Auch die Umsetzung von XX mit Methylamin ist beweisend für seine Struktur, da das erhaltene Methylaminoderivat XXIII von dem früher dargestellten isomeren 3-Methyl-4-methylamin-uracil⁶⁾ verschieden war. XXI und XXIII lassen sich mit HNO₂ in normaler Weise zu den entsprechenden 5-Nitroso-Derivaten XXIV und XXV nitrosieren.

Bei der Reduktion mit Zinkstaub in Ameisensäure geht XXIV in das 1-Methyl-4-benzylamino-5-formylamino-uracil (XXVI) über, das durch Kochen in methanolischer Salzsäure das 1-Methyl-5-amino-4-benzylamino-uracil-hydrochlorid (XXVII) lieferte. Mit der Kondensation von XXVII mit Mesoxalsäure-diäthylester war dann das Ziel erreicht, denn es konnte in glatter Reaktion der 3-Methyl-8-benzyl-2,4,7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6)-äthylester (XXVIII) und durch Verseifung die dazugehörige Carbonsäure (XXIX) erhalten werden.

Wie erwartet, ordnet sich XXVIII den oben dargelegten Vorstellungen unter und beweist durch seinen sauren Charakter und die bathochrome Verschiebung der langwelligen Bande beim Übergang des Neutralmoleküls zum Monoanion gleichzeitig deren Richtigkeit.

Daß in den hier zur Diskussion stehenden Pteridincarbonsäuren das H-Atom am N-1-Atom und nicht, wie erwartet, das der Carboxylgruppe die größte Beweglichkeit besitzt, liegt an den Mesomerieverhältnissen. Die Eigenschaften dieser Säuren werden nicht durch eine cyclische heteroaromatische Mesomerie, sondern vielmehr durch ein begrenztes mesomeres System bestimmt. Besonders prädestiniert hierfür ist die Wechselwirkung zwischen dem N-1-Atom und der Carboxylgruppe.



Daß letzterem Substituent tatsächlich eine entscheidende Funktion zukommt, geht schon daraus hervor, daß die Anionbildung von XXX mit einer beträchtlichen

⁷⁾ W. PFLEIDERER und K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Liebigs Ann. Chem. **612**, 158 [1958]; W. PFLEIDERER und H. FERCH, ebenda **615**, 52 [1958].

⁸⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. **90**, 2272 [1957].

Hypsochromieverbunden ist. Diese kommt dadurch zustande, daß sich nach Ablösung des Protons das Carboxylat-Anion in sich stabilisiert, was gleichbedeutend ist mit einer Verkürzung des verantwortlichen Chromophors. Eine logische Folgerung dieser Vorstellungen ist, daß in den 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) aus energetischen Gründen das H-Atom am N-1 zuerst abdissoziieren muß, da nur auf diese Weise eine Verlängerung und damit eine Stabilisierung des mesomeren Systems erzielt wird.

In zweiter Stufe dissoziiert dann das H-Atom der Carboxylgruppe ab, wie man aus der hypsochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande beim Übergang vom Monoanion zum Dianion ersehen kann. Daß in den Dianionen die Wechselwirkung der Carboxylatgruppierung mit dem Restmolekül sehr stark eingeschränkt ist, läßt sich durch einen Spektrenvergleich mit den Monoanionen der entsprechend substituierten decarboxylierten Pteridinderivate XVI, XV, XVIII, die wir in bekannter Weise⁹⁾ aus den 5-Amino-4-alkylamino-uracilen mit Glyoxylsäureester dargestellt hatten, sehr schön durch Vergleich der UV-Absorptionsspektren des Monoanions von XV (pH 7.0) und des Dianions von VIII (pH 8.0) erkennen (Tab. 2).

Die Dissoziationssequenz der aciden H-Atome in den 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäuren-(6) ist also: N-1, Carboxylgruppe, N-3.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. BREDERECK und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die Unterstützung dieser Arbeit recht herzlich. Der chem.-techn. Assistentin Fr. I. FINK gilt unser Dank für ihre wertvolle Mithilfe bei der Bestimmung der physikalischen Daten.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

8-Äthyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (VIII)

Äthylester (VII): Die mit Lauge auf pH 6 gebrachte Lösung von 2 g 5-Amino-4-äthylamino-uracil-hydrochlorid (II)⁵⁾ in 30 ccm Wasser kocht man mit 3 g Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat 30 Min. unter Rückfluß, sammelt den Niederschlag nach Erkalten und kristallisiert ihn mehrmals aus Wasser in Gegenwart von Aktivkohle um. Ausb. 1 g farblose Nadeln vom Schmp. 275°.

$C_{11}H_{12}N_4O_5$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 Gef. C 46.53 H 4.63 N 19.56

Säure VIII: 1.7 g VII werden in 20 ccm 1 n NaOH durch $\frac{1}{2}$ stdg. Kochen unter Rückfluß verseift. Man versetzt mit Aktivkohle, filtriert und säuert noch heiß mit 5 n HCl an. Mehrere Stunden später werden die Kristalle abgesaugt und aus 1 n HCl umkristallisiert. Ausb. 1.1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. >330°.

$C_9H_8N_4O_5$ (252.2) Ber. C 42.86 H 3.20 N 22.22 Gef. C 42.32 H 3.63 N 22.05

8-[β -Hydroxy-äthyl]-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (IX): Die Lösung von 1 g 5-Amino-4-[β -hydroxy-äthylamino]-uracil-hydrochlorid (III)⁵⁾ in 20 ccm Wasser wird mit 2 g Mesoxalsäure-diäthylester-hydrat 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Der beim Erkalten ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und sofort mit 15 ccm 1 n NaOH in der Hitze verseift. Nach dem Ansäuern mit 5 n HCl scheiden sich gelbe Kristalle ab, die aus 1 n HCl in Gegenwart von Aktivkohle umkristallisiert werden. Ausb. 0.6 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 222° (Schäumen).

$C_9H_8N_4O_6$ (268.2) Ber. C 40.30 H 3.01 N 20.89 Gef. C 40.28 H 3.24 N 20.60

⁹⁾ W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 90, 2588 [1957].

Methylester von IX (X): 0.5 g IX werden in 30 ccm *Methanol* unter Zusatz von 0.5 ccm konz. Schwefelsäure durch Kochen unter Rückfluß verestert. Nach vollständiger Auflösung kocht man noch 1 Stde. weiter, behandelt die Reaktionslösung mit Aktivkohle, filtriert und versetzt zur Abscheidung des Esters das Filtrat mit Wasser. Man kristallisiert aus einem Gemisch *Methanol*/*Dimethylformamid* um, dem man nach Erkalten wiederum etwas Wasser zugibt. Ausb. 0.3 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 287°.

$C_{10}H_{10}N_4O_6$ (282.2) Ber. C 42.56 H 3.57 N 19.85 Gef. C 42.76 H 3.73 N 19.59

8-Benzyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (XI): Die Lösung von 1.5 g *5-Amino-4-benzylamino-uracil-hydrochlorid* (IV)⁵ in 30 ccm Wasser wird mit 3 g *Mesoxal-säure-diäthylester-hydrat* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der nach Erkalten abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und mit 20 ccm 1 n NaOH verseift. Nach Ansäuern mit 5 n HCl scheidet sich die Carbonsäure in gelben Kristallen ab. Man kristallisiert aus viel 1 n HCl mit Aktivkohle um. Ausb. 1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 268°.

$C_{14}H_{10}N_4O_5$ (314.3) Ber. C 53.51 H 3.21 N 17.83 Gef. C 53.57 H 3.59 N 18.04

Methylester von XI (XII): 1 g XI wird mit 70 ccm *Methanol* und 3 ccm konz. Schwefelsäure wie Säure IX verestert. Der beim Erkalten sich abscheidende Ester wird aus *Methanol* umkristallisiert. Ausb. 0.7 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 261–262°.

$C_{15}H_{12}N_4O_5 \cdot 2 H_2O$ (360.3) Ber. C 50.00 H 4.42 N 15.50 H_2O 11.29
Gef. C 49.88 H 4.57 N 16.18 H_2O 11.30

Durch Trocknen i. Vak. bei 110° über P_2O_5 erhält man die kristallwasserfreie Verbindung.

$C_{15}H_{12}N_4O_5$ (328.3) Ber. C 54.88 H 3.68 N 17.07 Gef. C 55.18 H 3.89 N 16.96

1.8-Dimethyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (XIV)

Äthylester (XIII): 1.8 g *3-Methyl-5-nitroso-4-methylamino-uracil*⁶ werden in 50 ccm Wasser mit Raney-Nickel/*Wasserstoff* hydriert. Nach beendeter Reaktion wird aufgeköcht und heiß filtriert. Das Filtrat wird mit 2 g *Mesoxalsäure-diäthylester* 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen scheidet sich langsam ein Niederschlag ab. Man stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt dann ab. Eine zweite Fraktion erhält man nach Einengen. Ausb. 1.2 g glitzernde farblose Kristalle vom Schmp. 275–277° (aus Wasser).

$C_{11}H_{12}N_4O_5$ (280.2) Ber. C 47.14 H 4.32 N 19.99 Gef. C 46.93 H 4.31 N 19.83

Säure XIV: 0.6 g XIII werden mit 10 ccm 0.5 n NaOH 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Man säuert mit 5 n HCl bis pH 0 an und läßt abkühlen. Der Niederschlag wird nach Stehenlassen über Nacht gesammelt und aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 0.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 220° (unter Schäumen).

$C_9H_8N_4O_5 \cdot H_2O$ (270.2) Ber. C 40.00 H 3.73 N 20.74 Gef. C 39.82 H 3.66 N 20.41

1-Methyl-4-chlor-uracil (XX): 12 g *N-Methyl-barbitursäure* werden mit 4 ccm Wasser versetzt und nach Zugabe von 96 ccm *Phosphoroxchlorid* durch den Kühler 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man zieht das überschüssige $POCl_3$ i. Vak. ab und gießt den sirupösen Rückstand auf Eis. Nach einiger Zeit wird der gelbliche Niederschlag gesammelt und aus Wasser unter Zugabe von Aktivkohle umkristallisiert. Ausb. 8 g farblose Kristalle vom Schmp. 276–277°.

$C_5H_5ClN_2O_2$ (160.6) Ber. C 37.40 H 3.14 Cl 22.09 N 17.46
Gef. C 37.42 H 3.30 Cl 22.24 N 17.08

1-Methyl-4-benzylamino-uracil (XXI): 1 g XX wird mit 5 g *Benzylamin* 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Man läßt abkühlen, verdünnt mit Wasser und saugt ab. Nach Waschen mit Wasser und *Methanol* wird getrocknet (1.13 g) und aus 170 ccm *Äthanol* umkristallisiert.

Ausb. 0.85 g farblose glänzende Kristalle, die ab 260° sintern und bei 282° vollständig geschmolzen sind.

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231.3) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.65 H 5.35 N 18.48

1-Methyl-4-amino-uracil (XXII): Die Suspension von 0.5 g XXI in 100 ccm Äthanol wird nach Zugabe von 1 g Palladium/Tierkohle-Katalysator¹⁰⁾ 17 Stdn. bei 38° mit Wasserstoff geschüttelt. Das Filtrat vom Katalysator wird zur Trockne gebracht und der farblose Rückstand aus 30 ccm Wasser umkristallisiert. Man erhält 0.17 g farblose Kristalle und aus der Mutterlauge noch weitere 0.07 g vom Schmp. 330° (Lit.⁸⁾: 327°). Die Identität mit authent. XXII wurde durch Misch-Schmp. und papierchromatographische Vergleiche sichergestellt.

1-Methyl-4-methylamino-uracil (XXIII): 5 g XX werden mit 10 ccm flüss. Methylamin 1 Stde. im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Alsdann läßt man das Methylamin verdunsten, nimmt den Rückstand in Wasser auf und säuert mit Essigsäure an. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Ausb. 3.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 290° (aus Wasser, mit Aktivkohle).

$C_6H_9N_3O_2$ (155.2) Ber. C 46.44 H 5.85 N 27.08 Gef. C 46.58 H 5.79 N 27.06

1-Methyl-5-nitroso-4-methylamino-uracil (XXV): Die Lösung von 1 g XXIII in 20 ccm Wasser wird nach Zugabe von 0.5 g Natriumnitrit bei etwa 90° mit Essigsäure angesäuert. Es scheidet sich ein roter Niederschlag ab, der nach mehrstündigem Kühlen gesammelt, gewaschen und getrocknet wird. Ausb. 0.8 g vom Schmp. 267° (Zers.).

$C_6H_8N_4O_3$ (184.2) Ber. C 39.13 H 4.38 N 30.43 Gef. C 39.21 H 4.31 N 30.61

1-Methyl-5-nitroso-4-benzylamino-uracil (XXIV): Die siedende Suspension von 2 g XXI in 200 ccm Wasser wird nach Zugabe von 1 g Natriumnitrit mit Eisessig angesäuert. Es scheiden sich orangefarbene Kristalle ab, die nach Abkühlen abgesaugt, gewaschen und getrocknet werden. Ausb. 2 g vom Zers.-P. 188°.

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ (260.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 21.53 Gef. C 54.99 H 4.49 N 21.76

1-Methyl-4-benzylamino-5-formylamino-uracil (XXVI): Die Suspension von 2.4 g XXI in 60 ccm Wasser wird in der Siedehitze mit 1 g Natriumnitrit und Essigsäure nitrosiert. Nach Erkalten wird die orangefarbene Nitrosoverbindung XXIV abgesaugt und zur Reduktion in 60 ccm Ameisensäure gegeben. Man setzt portionenweise 4 g Zinkstaub zu, erhitzt anschließend noch 30 Min. unter Rückfluß und saugt nach Erkalten vom Ungelösten ab. Das Filtrat wird i. Vak. eingengt und der Rückstand mit heißem Wasser versetzt. Der farblose Niederschlag wird gesammelt und aus Wasser/Ameisensäure umkristallisiert. Ausb. 2 g farblose Kristalle vom Schmp. 238°.

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274.3) Ber. C 56.92 H 5.15 N 20.43 Gef. C 56.81 H 5.16 N 20.20

1-Methyl-5-amino-4-benzylamino-uracil-hydrochlorid (XXVII): 2 g XXVI werden in 50 ccm methanol. Salzsäure 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach kurzer intermediärer Auflösung scheidet sich das Hydrochlorid als farbloser feinkörniger Niederschlag ab. Ausb. 1.4 g vom Schmp. >330°.

$C_{12}H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ (282.7) Ber. C 50.98 H 5.35 N 19.82 Gef. C 50.16 H 5.67 N 19.45

3-Methyl-8-benzyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin-carbonsäure-(6) (XXIX)

Äthylester (XXVIII): 2 g XXVII und 1.6 g Mesoxalsäure-diäthylester werden in 20 ccm Wasser 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.4 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 177°.

$C_{17}H_{16}N_4O_5$ (356.3) Ber. C 57.30 H 4.53 N 15.72 Gef. C 57.18 H 4.71 N 15.61

¹⁰⁾ H. BREDERECK, H. HERLINGER und W. RESEMANN, Chem. Ber. 93, 238 [1960].

Säure XXIX: 1 g *XXVIII* wird mit 15 ccm 1 *n* Na₂CO₃ 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und säuert mit 5 *n* HCl in der Hitze an. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus Äthanol, dem man einige Tropfen 5 *n* HCl zugesetzt hat, umkristallisiert. Ausb. 0.5 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 188—190° (unter Schäumen).

C₁₅H₁₂N₄O₅·H₂O (346.3) Ber. C 52.02 H 4.08 N 16.18 Gef. C 52.39 H 4.64 N 16.17

8-Äthyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XV): Man versetzt eine auf pH 6 gebrachte Lösung von 1.5 g *II-Hydrochlorid* in 40 ccm Wasser mit 3 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal*, saugt den nach kurzer Zeit sich abscheidenden dicken gelblichen Niederschlag ab und kocht ihn 30 Min. unter Rückfluß mit 50 ccm 1 *n* NaHCO₃. Nach Ansäuern mit 5 *n* HCl in der Hitze und Abkühlen sammelt man das abgeschiedene Pteridin. Ausb. 0.9 g gelbliche Kristalle vom Schmp. >340° (aus Wasser).

C₈H₈N₄O₃ (208.2) Ber. C 46.25 H 3.87 N 26.92 Gef. C 46.96 H 3.94 N 26.18

8-[β-Hydroxy-äthyl]-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVI) wird analog *XV* aus 2 g *III-Hydrochlorid* und 4 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* erhalten. Ausb. 1.5 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 326° (aus wenig Wasser).

C₈H₈N₄O₄ (224.2) Ber. C 42.86 H 3.60 N 24.99 Gef. C 42.66 H 3.59 N 24.80

8-[β-Acetoxy-äthyl]-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVII): 0.5 g *XVI* werden in 30 ccm *Acetanhydrid* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es tritt keine vollständige Auflösung ein. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus Wasser um. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 273° mit anschließendem erneutem Festwerden.

C₁₀H₁₀N₄O₅ (266.2) Ber. C 45.11 H 3.75 N 21.05 Gef. C 44.69 H 4.00 N 20.80

8-Benzyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridin (XVIII): Analog *XV* erhält man aus 2 g *IV-Hydrochlorid* und 4 ccm *Glyoxylsäure-äthylester-halbacetal* nach Umkristallisation aus viel Wasser in Gegenwart von Aktivkohle 1.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 288° (Zers.).

C₁₃H₁₀N₄O₃ (270.2) Ber. C 57.77 H 3.73 N 20.73 Gef. C 57.70 H 3.88 N 21.25