

WOLFGANG PFLEIDERER und GOTTHARD NÜBEL *)

Pteridine, XXII¹⁾

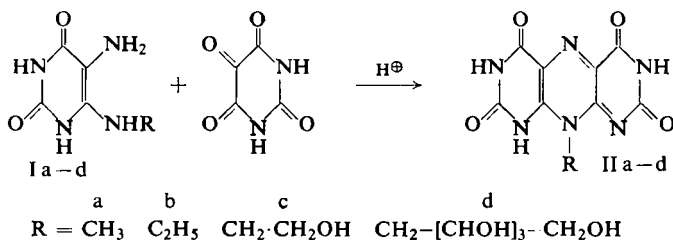
Über Pyrimido[5.4-g]pteridine

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

(Eingegangen am 6. Dezember 1961)

Verschiedene *N*-9-substituierte 2.4.5.7-Tetraoxo-octahydro- und 2-Dimethyl-amino-4.5.7-trioxo-hexahydro-pyrimido[5.4-g]pteridine wurden dargestellt. Bei ersteren handelt es sich um ungewöhnlich stark saure Verbindungen. Ihre ersten aciden *pK*-Werte liegen bei etwa 1.

Die glatt verlaufende Kondensation zwischen 1.3-Dimethyl-5-amino-4-methylamino-uracil und Alloxan²⁾ hat uns veranlaßt, noch weitere 5-Amino-4-alkylamino-uracile^{3,4)} in analoger Weise umzusetzen.



Bei dieser Reaktion werden auf Grund des erhöhten nucleophilen Potentials der 5-Aminogruppen der Uracilderivate⁵⁾ und des starken elektrophilen Charakters der mittleren Carbonylgruppe des Alloxans⁶⁾ ausschließlich 9-Alkyl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-g]pteridine erhalten. Zum selben Ergebnis führten auch die in neuester Zeit^{7,8)} bekannt gewordenen analogen Untersuchungen englischer Autoren.

Da uns von den dargestellten Pyrimido[5.4-g]pteridinen vor allem ihre physikalischen Eigenschaften interessierten, haben wir nach eingehenden papierchromatographischen Reinheitsprüfungen (Tab. 1) zunächst ihre *pK*-Werte durch potentiometrische Titration $1/1000$ molarer Lösungen bzw. auf spektrophotometrischem Wege bestimmt und dann die UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle und reinen Ionen aufgenommen (Tab. 2).

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

1) XXI. Mittell.: G. NÜBEL und W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 95, 1605 [1962], vorstehend.

2) W. PFLEIDERER und K. H. SCHÜNDEHÜTTE, Liebigs Ann. Chem. 612, 158 [1958].

3) W. PFLEIDERER und G. NÜBEL, Chem. Ber. 93, 1406 [1960].

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

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

6) W. PFLEIDERER, Chem. Ber. 88, 1625 [1955].

7) R. M. CRESSWELL, T. NEILSON und H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. [London] 1960, 4776.

8) J. DAVOLL und D. D. EVANS, J. chem. Soc. [London] 1960, 5041.

Tab. 1. R_F -Werte von Pyrimido[5,4-g]pteridinen

	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	
	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ	R_F	254 m μ
IIa	0.03	BG	0.10	BG	0.18	BG	0.20	BG
IIb	0.08	BG	0.22	BG	0.26	BG	0.32	BG
IIc	0.03	BG	0.14	BG	0.23	BG	0.27	BG
II d	0.01	BG	0.08	BG	0.24	BG	0.31	BG
IVa	0.08	BG	0.20	BG	0.11	GGRÜ	0.19	BG
IVb	0.07	BG	0.21	BG	0.17	GGRÜ	0.28	BG
Vergleichssubstanz: 1,3,6-Trimethyl-7- hydroxy-2,4-dioxo- tetrahydropteridin	0.70	B	0.50	B	0.50	B	0.60	B

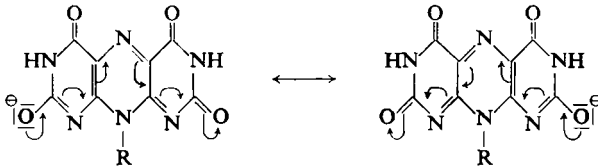
Absteigende Methode auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 bG1. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ m μ bzw. 365 m μ beobachtet man folgende Fluoreszenzfarben: B = blau BG = blaugrau und GGRÜ = gelbgrün.

Tab. 2. Physikalische Konstanten von Pyrimido-[5,4-g]pteridinen

	pK-Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren			pH	Molekularlart
		λ_{\max} (m μ)	$\log \epsilon_{\max}$			
IIa	1.25 ± 0.1	275 [298]	4.14 [3.89]	4.39	5 n H ₂ SO ₄	Neutralmol. 0
	10.50 ± 0.05	240	4.62	4.53	6.0	Monoanion —
		238	4.46	4.57	13.0	Dianion —
IIb	1.30 ± 0.1	276 [300]	4.08 [3.83]	4.33	5 n H ₂ SO ₄	0
	10.70 ± 0.05	241	4.55	4.52	6.0	—
		238	4.48	4.55	13.0	—
IIc	1.08 ± 0.08	277 [300]	4.12 [3.77]	4.44	5 n H ₂ SO ₄	0
	10.40 ± 0.05	242	4.54	4.52	6.0	—
		232	4.48	4.55	13.0	—
IIId	1.00 ± 0.06	277 [295]	4.10 [3.84]	4.30	5 n H ₂ SO ₄	0
	10.27 ± 0.04	242	4.59	4.53	6.0	—
		232	4.49	4.56	13.0	—
IVa	6.20* ± 0.1	250 [280]	4.52 [4.00]	4.48	3.0	0
		239	4.45	4.48	9.0	—
IVb	6.05* ± 0.1	251 [280]	4.55 [4.04]	4.55	3.0	0
		239	4.50	4.53	9.0	—

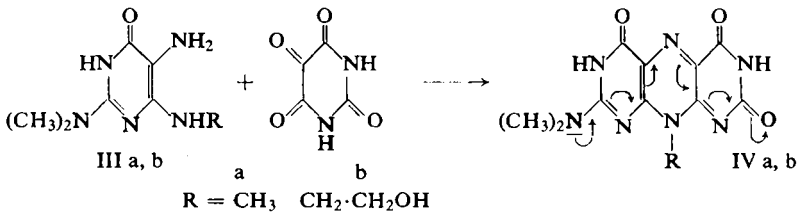
() Schulter * Durch potentiometrische Titration bestimmt.

Wie die ersten sauren pK -Werte der 9-Alkyl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-*g*]pteridine zeigen, liegen hier Verbindungen mit einer ungewöhnlich großen Acidität vor. Die pK -Werte von etwa 1 lassen erkennen, daß der schon relativ stark saure Charakter der 8-Alkyl-2.4.7-trioxo-hexahydropteridine^{1,3)} in diesem tricyclischen System eine weitere beträchtliche Steigerung erfahren hat. Die Ursache hierfür liegt in der begünstigten Mesomeriestabilisierung der Monoanionen begründet. Da in dieser Moleküart zwischen den beiden äquivalenten mesomeren Grenzstrukturen unter vollkommenem Valenzgleich ein symmetrisches Ion entstehen kann, dürfte der mesomeriebedingte, säureverstärkende Faktor in diesen Verbindungen einen Maximalwert darstellen.



Diese Betrachtungsweise wird dadurch bestätigt, daß einmal das 1.3.9-Trimethyl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-*g*]pteridin eine schwache Säure, mit einem pK -Wert von 9.6, ist und zum andern das zweite Proton in IIa—d erst im alkalischen Gebiet abdissoziiert. Das Molekül ist also bestrebt, den energetisch stabilsten symmetrischen Zustand möglichst über den gesamten pH -Bereich beizubehalten.

Auch die beiden 9-Alkyl-2-dimethylamino-4.5.7-trioxo-hexahydro-pyrimido[5.4-*g*]pteridine IVa und b, die wir durch Kondensation des 5-Amino-4-methylamino- (III a)⁹⁾ bzw. 5-Amino-4-[β -hydroxy-äthylamino]-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidins (III b) mit Alloxan erhielten, zeigen die erwarteten physikalischen Eigenschaften.



Diese Verbindungen weisen keine abnorme Acidität auf, da in ihnen durch die Gegenwart eines Elektronendonators in 2-Stellung das vorliegende konjugierte System schon im Neutralmolekül im Sinne einer Säureamidmesomerie stabilisiert ist. Der durch die Anionenbildung erreichte Gewinn an Mesomerieenergie ist daher bei den 2-Dimethylaminoderivaten nicht so groß wie bei den Verbindungen IIa—d, was auch in der relativ geringen bathochromen Verschiebung der langwelligen Absorptionsbande zum Ausdruck kommt.

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

⁹⁾ W. PFLEIDERER und K. DECKERT, Chem. Ber. 95, 1597 [1962].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*9-Methyl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IIa)*⁷⁾: 1 g *5-Amino-4-methylamino-uracil-hydrochlorid (Ia)*⁴⁾ wird mit 1 g *Alloxan* in 100 ccm Wasser, dem man 1 ccm konz. Salzsäure zugesetzt hat, so lange unter Rückfluß gekocht, bis sich der anfangs gebildete rotviolette Niederschlag wieder gelöst und die Farbe der Reaktionslösung nach Gelb umgeschlagen hat. Es scheidet sich dabei schon in der Siedehitze ein gelber Niederschlag ab. Nach Abkühlen wird abgesaugt und aus verd. Salzsäure umkristallisiert. Ausb. 0.8 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_9H_6N_6O_4 \cdot 3 H_2O$ (316.2) Ber. C 34.18 H 3.83 N 26.58 H_2O 17.8
Gef. C 33.76 H 3.78 N 26.50 H_2O 16.4

9-Äthyl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IIb): Analog IIa aus 1 g *5-Amino-4-äthylamino-uracil-hydrochlorid (Ib)*⁴⁾ und 1 g *Alloxan*. Ausb. 0.9 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_{10}H_8N_6O_4 \cdot H_2O$ (294.2) Ber. C 40.82 H 3.43 N 28.56 Gef. C 40.08 H 3.57 N 28.82

*9-[β-Hydroxy-äthyl]-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IIc)*⁷⁾: Analog IIa aus 1 g Hydrochlorid des *5-Amino-4-[β-hydroxy-äthylamino]-uracils (Ic)*⁴⁾ und 1 g *Alloxan*. Ausb. 0.9 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 350°.

$C_{10}H_8N_6O_5 \cdot 2 H_2O$ (328.2) Ber. C 36.59 H 3.69 N 25.61 Gef. C 36.66 H 3.70 N 25.57

9-D-Ribityl-2.4.5.7-tetraoxo-octahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IId)^{7,8)}: 1.5 g *4-Ribitylamino-5-benzolazo-uracil*³⁾ werden mit 2 g Zinkstaub in 20 ccm Wasser durch Zugabe von 5 n HCl in der Wärme reduziert. Nachdem die Reaktionslösung farblos geworden ist, wird filtriert und nach Zugabe von Salzsäure und 1 g *Alloxan* bei pH 0 in der Siedehitze kondensiert. Nach Gelbfärbung der Reaktionslösung läßt man abkühlen, sammelt den Niederschlag und kristallisiert aus 1 n HCl um. Ausb. 1 g gelbe Kristalle, die sich von 270° ab verfärben und oberhalb von 320° schmelzen.

$C_{13}H_{14}N_6O_8 \cdot H_2O$ (400.3) Ber. C 39.00 H 4.03 N 21.00 Gef. C 38.83 H 4.25 N 21.22

*4-Chlor-5-nitro-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: 5 g *4-Chlor-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin*⁹⁾ werden durch portionenweise Zugabe in 10 ccm konz. Schwefelsäure in der Eiskälte gelöst. Danach gibt man 5 ccm gekühlte *rauch. Salpetersäure* langsam tropfenweise zu, läßt 5 Min. bei 0° stehen und gießt dann die sirupöse Lösung in dünnem Strahl auf Eis. Der abgeschiedene hellgelbe Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert. Ausb. 3.6 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. 252–253°.

$C_6H_7ClN_4O_3$ (218.6) Ber. C 32.96 H 3.23 Cl 16.21 N 25.63
Gef. C 32.69 H 3.16 Cl 16.01 N 25.41

*5-Nitro-4-[β-hydroxy-äthylamino]-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin*¹⁰⁾: 1.5 g vorst. Verbindung werden mit einer Lösung von 3 g *Colamin* in 3 ccm Äthanol versetzt. Unter starker Wärmeentwicklung setzt spontane Reaktion ein, und es scheidet sich ein, gelblicher Niederschlag ab. Man erhitzt noch 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad, säuert mit Eisessig an und sammelt nach Abkühlen den Niederschlag. Ausb. 0.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 254–255° (aus Wasser mit Aktivkohle).

$C_8H_{13}N_5O_4$ (243.2) Ber. C 39.50 H 5.39 N 28.80 Gef. C 39.84 H 5.28 N 28.75

*Hydrochlorid des 5-Amino-4-[β-hydroxy-äthylamino]-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidins (IIIb)*¹⁰⁾: 3.8 g vorst. Verbindung werden mit Raney-Nickel/Wasserstoff in Methanol

¹⁰⁾ Mitbearb. von Dipl.-Chem. H. WALTER.

hydriert. Nach Aufnahme der theoret. Menge Wasserstoff filtriert man vom Katalysator in bei 0° gesättigte methanol. Salzsäure ab. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus einem Gemisch Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.8 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 240–241° (Zers.).

$C_8H_{15}N_5O_2 \cdot HCl$ (249.5) Ber. C 38.46 H 6.41 Cl 14.21 Gef. C 38.32 H 6.53 Cl 14.47

9-Methyl-2-dimethylamino-4.5.7-trioxo-hexahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IVa): 1 g 5-Amino-4-methylamino-2-dimethylamino-6-oxo-dihydropyrimidin-hydrochlorid (IIIa)⁹⁾ wird in 30 ccm Wasser mit 1 g Alloxan erhitzt. Es scheidet sich hierbei sofort die dunkelviolette Schiffsche Base ab. Nach 5 Min. wird während des Siedens tropfenweise so lange Ammoniak zugegeben, bis sich die Reaktionslösung schlagartig gelb färbt. Der pH-Wert der Lösung liegt nunmehr zwischen 6 und 7. Gleichzeitig beginnt sich ein gelber Niederschlag abzuscheiden. Durch Zugabe von 150 ccm Wasser wird dieser in der Hitze wieder in Lösung gebracht. Man säuert heiß an und läßt dann abkühlen. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag wird abgesaugt und durch Umfällen aus verd. Lauge/Säure in der Siedehitze gereinigt. Ausb. 0.9 g gelbes Kristallpulver vom Schmp. > 330°.

$C_{11}H_{11}N_7O_3 \cdot H_2O$ (307.3) Ber. C 43.00 H 4.27 N 31.92 Gef. C 43.17 H 4.45 N 31.76

9-[β-Hydroxy-äthyl]-2-dimethylamino-4.5.7-trioxo-hexahydro-pyrimido[5.4-g]pteridin (IVb): Analog IVa aus 1 g IIIb und 1 g Alloxan. Ausb. 0.5 g gelbe Kristalle vom Schmp. > 330° (aus viel Wasser).

$C_{12}H_{13}N_7O_4 \cdot H_2O$ (337.3) Ber. C 42.73 H 4.43 N 29.07 H₂O 7.4
Gef. C 43.26 H 4.30 N 29.09 H₂O 7.1