

Wolfgang Pfeleiderer, John W. Bunting, Douglas D. Perrin und Gotthart Nübel*)

Pteridine, XXXIV¹⁾

Synthese und Struktur 8-substituierter Pterine

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart und dem Department of Medical Chemistry der Australian National University, Canberra

(Eingegangen am 5. Oktober 1967)

Bestimmte Molekülformen der 8-substituierten Pterine unterliegen einer kovalenten Hydratation. Die Kationen sowie sämtliche Neutralkomplexe, die aus Valenzgründen die Ausbildung einer 2-Aminofunktion zulassen, existieren in der wasserfreien Form. Das Auftreten einer exocyclischen Iminogruppe führt zu einer instabilen Molekülform, die sofort kovalent hydratisiert wird. Die Anionen leiten sich von den kovalenten Hydraten ab, deren Beständigkeit zusätzlich von den Substituenten in 6- und 7-Stellung abhängt. Während die 6,7-H- und 6,7-Diphenyl-Derivate lediglich einer nucleophilen OH-Addition unterliegen, zeigen die 6,7-Dimethyl-Verbindungen als Folgereaktion eine Ringöffnung des Pyrazinringes. Zur Klärung der komplexen Verhältnisse werden die instabilen Molekülformen mit Hilfe einer Schnellbestimmungsmethode erfaßt. NMR-Untersuchungen und kinetische Messungen bestätigen die kovalente Hydratation. Sie ist reversibel und wird durch Hydronium- und Hydroxyl-Ionen katalysiert. Die Ringöffnungs- und Cyclisierungsreaktionen der 8-subst. 6,7-Dimethyl-pterine zeigen dagegen eine Pufferkatalyse, die als Charakteristikum zur Entscheidung der erfolgten Reaktion herangezogen werden kann.

In Fortführung unserer Untersuchungen über Pteridine mit einem gekreuzt konjugierten π -Elektronensystem interessierten uns nach den 8-substituierten Lumazinen¹⁾ die Bindungsverhältnisse der entsprechenden 2-Amino-Analogen, der 8-substituierten Pterine. Ihre Synthese läßt sich am besten nach einer Isay-Reaktion²⁾ durch Kondensation von am 4-NH₂ substituierten 2,4,5-Triamino-6-oxo-dihydropyrimidinen (1–4) mit 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen realisieren, wie dies von Wood und Fidler³⁾ für 11 schon gezeigt wurde, wogegen die direkte Quartärisierungsreaktion eines Pterins im Sinne einer transannularen Alkylierung in 8-Stellung, die von Brown und Jacobsen^{4,5)} erstmals für 5 und 6 festgestellt wurde bzw. bei Angier^{6,7)} u. a. 8 und 9 ent-

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

1) XXXIII. Mitteil.: W. Pfeleiderer, J. W. Bunting, D. D. Perrin und G. Nübel, Chem. Ber. 99, 3503 (1966).

2) A. Albert, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 6, Nr. 3, 255 (1952).

3) W. E. Fidler und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] 1957, 4157.

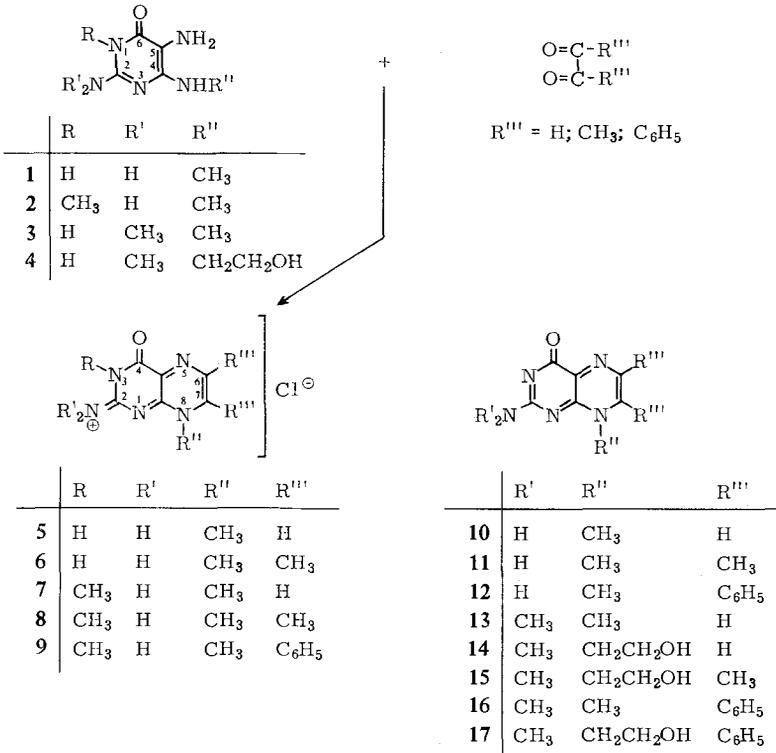
4) D. J. Brown und N. W. Jacobsen, Tetrahedron Letters [London] 1960, 17.

5) D. J. Brown und N. W. Jacobsen, J. chem. Soc. [London] 1961, 4413.

6) R. B. Angier in: Pteridine Chemistry, S. 211, Pergamon Press Ltd., Oxford 1964.

7) R. B. Angier, J. org. Chemistry 28, 1509 (1963).

stehen ließ, keinen eindeutigen Reaktionsverlauf garantiert und auch nicht die wünschenswerte Variationsbreite für die Einführung der verschiedensten Substituenten in den Pyrazinring besitzt.



Da die Kondensationen besonders glatt in saurem Medium verlaufen, geht man am zweckmäßigsten von den Hydrochloriden der 4,5-Diamino-pyrimidine aus und setzt mit Glyoxal bzw. Diacetyl in wässrigem Methanol und mit Benzil vorteilhafterweise in Dimethylformamid/Äthanol um. Die Reaktionen können auch einen unerwarteten Verlauf nehmen, wenn man in Essigsäure/Äthanol³⁾ bzw. siedendem Dimethylformamid kondensiert. Aus **1** und Benzil wird nicht **12** gebildet, wie *Fidler* und *Wood*³⁾ angeben, sondern es resultiert unter Entalkylierung am N-8-Atom das 6,7-Diphenylpteridin. Analog entsteht aus **3** und Benzil in siedendem Dimethylformamid 2-Dimethylamino-4-oxo-6,7-diphenyl-dihydro-pteridin. Die 8-substituierten Pterine werden z. T. zunächst in Form ihrer gut kristallisierenden Hydrochloride (**5–9** und **12**) erhalten, die sich durch Neutralisation in die freien Basen (**10–12**) überführen lassen; **13–17** wurden gleich als freie Basen isoliert.

Die Verbindungen wurden durch die pK_a -Werte sowie die UV-Absorptionsspektren der verschiedenen Ionenformen charakterisiert. Einige früher publizierte Werte^{3,5)} konnten hierbei nicht bestätigt werden. Die gegenüber den Lumazin-Analogen¹⁾ stärker basischen Eigenschaften der 8-substituierten Pterine spiegeln

Tab. 1. Physikalische Konstanten der dargestellten 8-substituierten Pterine

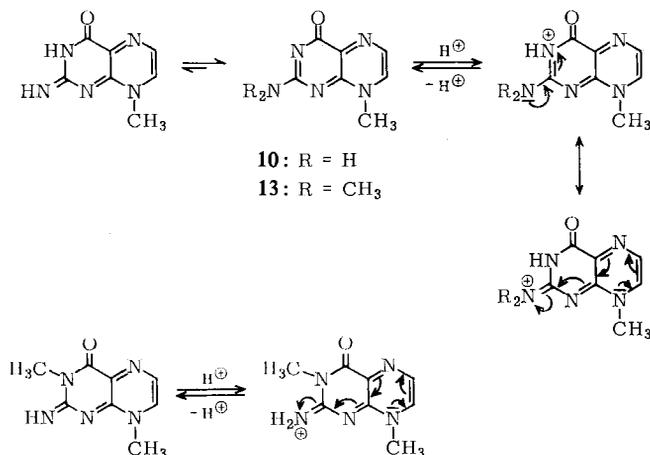
-dihydro- pteridin	pK _a -Werte in Wasser (20°) Streuung	UV-Absorptionsspektren						pH	Mole- kül- art**)	
		λ _{max} (mμ)			log ε _{max}					
2-Amino- 4-oxo-8-methyl- (10)	5.32 ± 0.07 12.37 0.05	260 265	276 [330]	386 400	4.15 4.30	4.06 [3.56]	4.01 4.00	3.0 8.0	+ 0	
		238	283	312	4.28	3.91	3.93	14.0	--	
2-Amino- 4-oxo-6.7.8-tri- methyl- (11)	6.13*) 0.04 11.94 0.04	253 267	284 313	395 406	4.07 4.33	4.12 3.35	4.11 4.09	3.0 9.0	+ 0	
		230	[303]	307	4.27	[4.17]	4.18	3.85	14.0	--
2-Dimethylamino- 4-oxo-8- methyl- (13)	5.09*) 0.03 13.32 0.05	237 236	280 275	407 [400]	3.82 3.81	4.32 4.28	4.01 [3.79]	2.0 8.0	+ 0	
		227	[240]	287	4.16	[4.13]	3.90	4.01	14.0	--
2-Dimethylamino- 4-oxo-8-[β-hydroxy- äthyl]- (14)	5.17*) 0.04 12.89	281 277	411 [350]	426	4.30 4.30	4.30 [3.53]	4.02 4.02	2.0 8.0	+ 0	
		228	240	287	4.21	4.19	3.97	4.09	14.0	--
2-Dimethylamino- 4-oxo-6.7-dimethyl- 8-[β-hydroxy- äthyl]- (15)	5.80 0.03 12.59 0.04	286 280	420 342	436	4.27 4.31	4.12 3.35	4.13	2.0 9.0	+ 0	
		241	310	375	4.31	4.11	3.82	14.0	--	
2-Amino- 4-oxo-3.8-dimethyl- (entspr. 7)	7.92 0.04 12.17	262 233	[278] 280	393 312	4.30 4.33	[3.96] 4.01	4.01 3.93	5.0 10.0	+ 0	
		235	284	311	4.38	4.00	3.88	14.0	--	
2-Amino- 4-oxo-3.6.7.8-tetra- methyl- (entspr. 8)	8.25 0.02 13.72	261 245	284 311	400 365	4.24 4.29	4.01 4.30	4.10 3.68	5.0 11.0	+ 0	
		237	[288]	312	4.31	[3.93]	4.11	[3.45]	14.0	--
2-Amino- 4-oxo-8-methyl-6.7- diphenyl- (12)	5.34 0.05 11.76 0.05	[266] 281	298 428	422	[4.10]	4.27	4.18	1.0 7.0	+ 0	
		250	[285]	364	4.29	[3.82]	4.08	13.0	--	
2-Dimethylamino- 4-oxo-8-methyl-6.7- diphenyl- (16)	5.20 0.06 13.01 0.12	[290] 296	303 447	440	[4.36]	4.41	4.23	2.0 9.0	+ 0	
		255	368		4.24	4.18	4.18	14.0	--	
2-Dimethylamino- 4-oxo-8-[β-hydroxy- äthyl]-6.7- diphenyl- (17)	4.91 0.05 11.66 0.05	301 295	441 451		4.38 4.38	4.22 4.16	1.0 7.0	+ 0		
		252	382		4.26	4.24	13.0	--		
2-Amino- 4-oxo-3.8-dimethyl- 6.7-diphenyl- (entspr. 9)	8.64 0.1	273 245	295 [282]	425 353	4.29 4.38	4.23 [4.00]	4.19 4.07	5.0 11.0	+ 0	
4-Methoxy-2-imino- 6.7.8-trimethyl- (18)	7.33 0.12	254 235	406 307	358	4.28 4.33	4.13	3.91	5.0 9.0	+ 0	
4-Isopropoxy- 2-imino-6.7.8- trimethyl- (19)	7.81 0.08	256 236	407 308	360	4.28 4.31	4.14	3.89	5.0 9.0	+ 0	
2-Amino- 4-oxo-6-methyl-7.8- dihydro- (20)	4.17*) 0.03	229 231	279 282	324 322	4.41 4.17	4.02 3.90	3.75 3.76	7.0 14.0	0 --	

*) Durch potentiometrische Titration *m*/1000 Lösungen bestimmt.

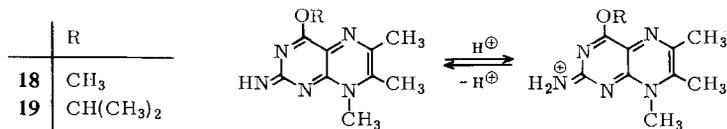
**) + = Kation; 0 = Neutramolekül; -- = Monoanion.

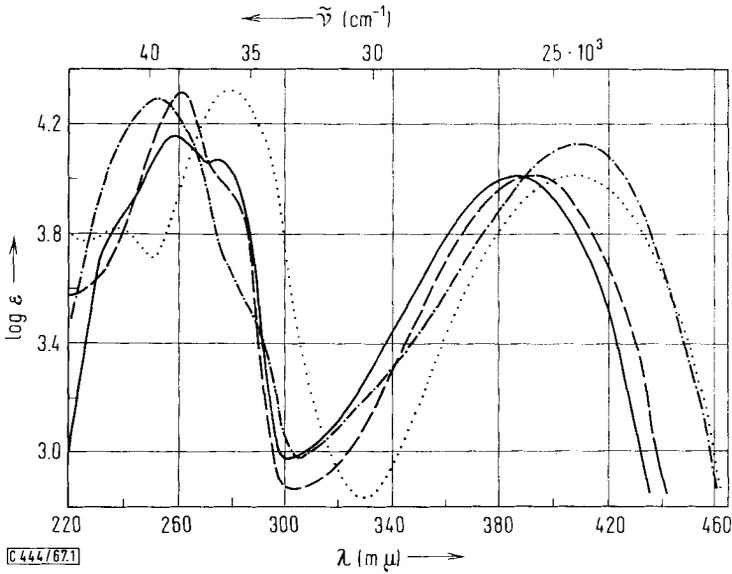
[] Schulter.

sich in den pK_a -Werten zwischen 5 und 6.5 wider. Die im Bereich 7.5–8.5 liegenden basischen pK_a -Werte von **7**, **8** und **9** lassen erkennen, daß es sich hier um Gleichgewichts- pK_a -Werte handeln muß, die die Gleichgewichte der unterschiedlich zusammengesetzten Gemische aus wasserfreien und hydratisierten Neutralmolekülen zu ihren entsprechenden Kationen beschreiben. Die große spektrale Ähnlichkeit der Kationen von **10** und **7** einerseits bzw. **11** und **8** andererseits bringt zum Ausdruck, daß hier identische Strukturen vorliegen müssen, d.h. daß in **10** und **11** die Protonierung am N-3-Atom und in **7** und **8** an der exocyclischen Iminogruppe erfolgt ist.

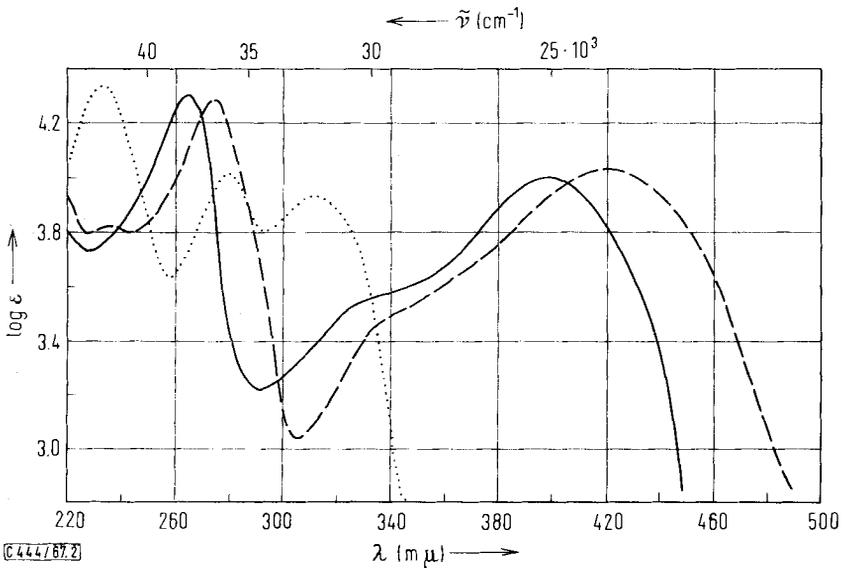


Es handelt sich somit in beiden Fällen um analoge mesomeriestabilisierte Kationen, deren langwellige UV-Absorption auf einem Valenzausgleich des vorliegenden langkettigen, konjugierten Amidiniumchromophors beruhen dürfte. Die Frage nach der vorherrschenden tautomeren Form in den 8-substituierten Pteridinen läßt sich ebenfalls anhand eines Spektrenvergleiches zwischen **10** und **13** eindeutig zu Gunsten der energetisch begünstigten Aminoform entscheiden. Die Parallelverschiebung des gesamten Spektrums von **13** nach längeren Wellenlängen ist dabei Ausdruck der stärkeren Elektronendonatoreigenschaft der Dimethylaminogruppe sowie ihrer aktiven Beteiligung am wirksamen Chromophor. Eine theoretisch denkbare Tautomerie der 2-Aminogruppe mit der 4-Carbonylfunktion läßt sich ebenfalls an Hand der fixierten Modellsubstanzen **18** und **19** ausschließen. Diese wurden durch Kondensation aus 6-Methoxy- bzw. 6-Isopropoxy-2.5-diamino-4-methylamino-pyrimidin und Diacetyl dargestellt und zeigen im Gegensatz zu **10** und **13** keine zweite Pyrimidinbande im kürzerwelligem Bereich des Spektrums.





Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der Kationen von **10** — (pH 3.0); **7** - - - (pH 5.0); **13** ····· (pH 2.0) und **18** - · - · (pH 5.0)



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Neutramoleküle von **10** — (pH 8.0); **13** - - - (pH 8.0) und **7** ····· (pH 10.0)

Tab. 2. UV-Absorptionsspektren reiner Molekulararten von 8-substituierten Pterinen in wäßriger Lösung

-pterin	UV-Absorptionsspektren						pH	Molekülart*)	
	λ_{\max} (m μ)			log ϵ_{\max}					
3.8-Dimethyl- (entspr. 7)	262	[278]	393	4.30	[3.96]	4.01	5.0	+	
	269	[315]	400	4.14	[3.57]	3.70	9.5	0**)	
	233	280	312	4.33	4.01	3.93	10.0	0 · H ₂ O	
	235	248	311	4.38	4.00	3.88	14.0	— · H ₂ O	
3.6.7.8-Tetramethyl- (entspr. 8)	261	284	400	4.24	4.01	4.10	5.0	+	
	245	297	405	4.36	4.13	3.89	3.0	off. + **)	
	252	287	[315]	395	4.32	4.05	[3.87]	3.75	0
	237	[288]	312	[360]	4.31	[3.93]	4.11	[3.45]	14.0
3.8-Dimethyl-6,7-di- phenyl- (entspr. 9)	273	295	425	4.29	4.23	4.19	5.0	+	
	247	[283]	354	4.40	[3.89]	4.08	10.0	0 · H ₂ O	
8-Methyl- (10)	260	[276]	386	4.11	[4.02]	3.97	3.0	+	
	265	[330]	400	4.30	[3.56]	4.00	8.0	0	
	238	283	312	4.24	3.87	3.89	14.0	— · H ₂ O	
6.7.8-Trimethyl- (11)	253	284	395	4.07	4.12	4.11	3.0	+	
		267	313	406	4.33	3.35	4.09	9.0	0
	249	310	376	4.35	4.28	3.81	6.0	off. 0**)	
	230	[303]	307	370	4.27	[4.17]	4.18	3.85	14.0
4-Methoxy-2-imino- 6.7.8-trimethyl-dihydro- pteridin (18)	254		406	4.28		4.13	5.0	+	
	232	300	411	4.36	4.04	3.95	2.0	off. + **)	
	235	307	358	4.33	4.13	3.91	9.0	off. 0***)	

*) + = wasserfreies Kation, 0 = wasserfreies Neutramolekül, 0 · H₂O = hydratisiertes Neutramolekül, — = wasserfreies Anion, — · H₂O = hydratisiertes Anion, off. + = ringgeöffnetes Kation, off. 0 = ringgeöffnetes Neutramolekül, off. — = ringgeöffnetes Anion.

***) Instabile Form.

***) Überwiegend ringgeöffnetes Neutramolekül.

[] Schulter.

Für die 6.7-Diphenyl-Derivate gelten im sauren pH-Bereich dieselben Verhältnisse, wobei lediglich der bathochrom verschobene Kurvenverlauf, der auf eine gewisse Beteiligung der Phenylgruppen an aktiven Chromophor hindeutet, zusätzlich zu erwähnen wäre.

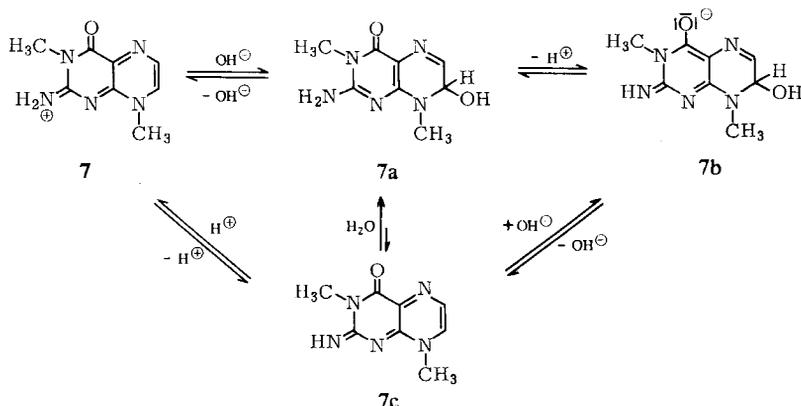
Ein Vergleich der wenig übereinstimmenden UV-Spektren der Neutramoleküle zeigt, daß die bei der Anionbildung der 8-subst. Lumazine zu Tage getretenen komplizierten Verhältnisse in dieser Reihe z.T. schon die Neutralformen beherrschen. Die Anionen schließlich lassen weitere Parallelen zu den entsprechenden Lumazinen erkennen.

Da die Ursache dieser Unterschiede in einer reversiblen Wasseraddition an das konjugierte System zu suchen ist, haben wir von den markantesten Vertretern dieser Reihe die UV-Spektren und pK_a -Werte der mitunter sehr kurzlebigen reinen Molekülformen bestimmt sowie die Kinetik der Wasseraddition und -eliminierung mit Hilfe einer Strömungsapparatur⁸⁾ gemessen.

Zum besseren Verständnis werden die komplexen Verhältnisse zunächst am 3.8-Dimethyl-pterin 7c diskutiert. Die übliche potentiometrische Titration des Hydrochlorides 7 ergibt einen ersten basischen pK_a -Wert von 7.92. Da im UV-

8) J. W. Bunting und D. D. Perrin, J. chem. Soc. [London] B 1966, 433.

Spektrum des sogenannten Neutralkmoleküls die langwellige Bande stark hypsochrom verschoben ist, muß man schließen, daß es sich hier um einen Gleichgewichts- pK_a -Wert zwischen dem überwiegend wasserfreien Kation **7** und dem bevorzugt hydratisierten Neutralkmolekül **7a** handelt.



Tab. 3. Säuredissoziationskonstanten 8-substituierter Pterine in Wasser bei 20

	pK_a -Wert	Gleichgewicht	analyt. Wellenlänge der Bestimmung λ (m μ)
3,8-Dimethyl- pterin (entspr. 7)	7.92	Kation \rightleftharpoons hydratisiertes Neutralkmolekül ^{*)}	
	8.71	Kation \rightleftharpoons wasserfreies Neutralkmolekül	
	< 5	hydratisiertes Kation \rightleftharpoons hydratisiertes Neutralkmolekül	390
	12.17	hydratisiertes Neutralkmolekül \rightleftharpoons hydratisiertes Anion ^{*)}	
3,6,7,8-Tetra- methyl-pterin (entspr. 8)	8.25	Kation \rightleftharpoons hydratisiertes Neutralkmolekül ^{**)}	
	10.04	Kation \rightleftharpoons wasserfreies Neutralkmolekül	308
	4.60	ringgeöffnetes Kation \rightleftharpoons ringgeöffnetes Neutralkmolekül	420
	13.72	ringgeöffnetes Neutralkmolekül \rightleftharpoons ringgeöffnetes Anion ^{***)}	
4-Methoxy-2-imino- 6,7,8-trimethyl-di- hydro-pteridin (18)	9.97	Kation \rightleftharpoons wasserfreies Neutralkmolekül	300
	3.83	ringgeöffnetes Kation \rightleftharpoons ringgeöffnetes Neutralkmolekül	420
	7.33	Kation \rightleftharpoons ringgeöffnetes Neutralkmolekül ^{*)}	

^{*)} Zusätzlicher Gleichgewichtszustand der angegebenen Molekülarten mit ihren hydratisierten bzw. wasserfreien Formen.

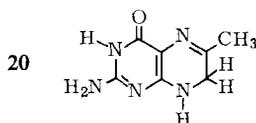
^{**)} Überwiegend ringgeöffnete Form.

^{***)} Zusätzlicher Gleichgewichtszustand mit cyclischen Formen.

Da man bei der raschen Neutralisation des Kations auf pH 9.5 in einer Strömungsapparatur⁸⁾ das wahre pK_a zu 8.71 und auch das UV-Spektrum des Neutralkmoleküls (**7c**) mit der erwarteten Bande bei 400 m μ findet, ist erwiesen, daß es sich bei **7c** um eine instabile Molekülform handelt, die sich schon nach kurzem Stehenlassen durch Wasseraddition an das konjugierte System zu **7a** stabilisiert. Dies ist nicht allzu überraschend, denn es ist unter den heterocyclischen Stickstoffverbindungen eine allgemeine Erscheinung, daß exocyclische Iminogruppen unbeständig sind. Entweder unterliegen sie, sofern ein bewegliches H-Atom zugegen ist, der Tautomerie

zur Aminofunktion, oder aber es tritt Stabilisierung unter Wasseraddition, wie im vorliegenden Falle, bzw. unter Dimroth-Umlagerung zum exocyclischen Methylamino-Derivat ein.

Das Vorliegen einer kovalent gebundenen Hydratform (7a) kann man auch aus der Tatsache ersehen, daß das 3,8-Dimethyl-pterin neben dem basischen auch einen sauren pK_a -Wert von 12.17 besitzt, d.h. in der Lage ist, ein Anion (7b) zu bilden. Da die Abdissoziation eines Protons aus 7c in diesem pH-Bereich nicht möglich ist, muß die Anionbildung aus der Hydratform 7a heraus (OH^\ominus -Addition an das C-7-Atom des Neutralsmoleküls (7c)) erfolgen. Struktur 7a, ein 7,8-Dihydro-pterin-Derivat, erfährt eine weitere Bestätigung durch den Spektrenvergleich mit 6-Methyl-7,8-dihydro-pterin (20)⁹⁾:



Die sehr ähnlichen Kurvenverläufe (Tab. 1) der beiden Neutralsmoleküle können als Beweis für übereinstimmende Strukturen gewertet werden.

Tab. 4. NMR-Spektren 8-substituierter Pterine in wäßriger Lösung

	δ (ppm)	Kopplungs- konst. J (Hz)	Zahl der Protonen
3,8-Dimethyl-pterin (Anionform 7b) in 0.8 <i>m</i> NaOD	7.17 (Dublett)	3	1
	5.27 (Dublett)	3	1
	3.33 (Singulett)		3
	3.12 (Singulett)		3
3,8-Dimethyl-pterin (Kationform 7) in 0.5 <i>m</i> DCl	8.90 (Dublett)	3	1
	8.75 (Dublett)	3	1
	4.23 (Singulett)		3
	3.61 (Singulett)		3
8-Methyl-pterin (10) in 0.8 <i>m</i> NaOD	7.16 (Dublett)	3	1
	5.28 (Dublett)	3	1
	3.13 (Singulett)		3
10 in 0.6 <i>m</i> DCl	8.85 (Dublett)	5	1
	8.70 (Dublett)	5	1
	4.22 (Singulett)		3
2-Dimethylamino- 4-oxo-8-methyl- dihydro-pteridin (13) in 2 <i>m</i> NaOD	7.11 (Dublett)	2	1
	5.12 (Dublett)	2	1
	3.18 (Singulett)		3
	3.04 (Singulett)		3
2-Dimethylamino- 4-oxo-8-[β -hydroxy- äthyl]-dihydro-pteridin (14) in 2 <i>m</i> NaOD	7.22 (Dublett)	2.5	1
	5.21 (Dublett)	2.5	1
	3.78 (Multipllett)		4
	3.08 (Singulett)		6
14 in 1 <i>m</i> DCl	8.88 (breites Singulett)		2
	4.90 (Triplett)		2
	4.16 (Triplett)		2
	3.41 (Dublett)		6

⁹⁾ W. Pfeleiderer und H. Zondler, Chem. Ber. 99, 3008 (1966).

Die NMR-Spektren (Tab. 4) bestätigen die entwickelten Vorstellungen. Im Kation findet man bei $\delta = 8.75$ und 8.90 ppm ein typisches AB-System, wie es für die wasserfreie Form **7** mit zwei benachbarten Protonen in Stellung 6 und 7 zu fordern ist. Bei der Anionform (**7b**) treten die Signale des H-Atoms an C-6 bei $\delta = 7.17$ ppm und an C-7 bei 5.27 ppm im erwarteten Bereich auf und stehen damit in völliger Übereinstimmung mit den chemischen Verschiebungen des Monoanions des 8-Methylumazins¹⁾, das ebenfalls ein Hydrat darstellt.

Tab. 5. Gleichgewichtsverhältnisse (berechnet aus pK_a -Werten)

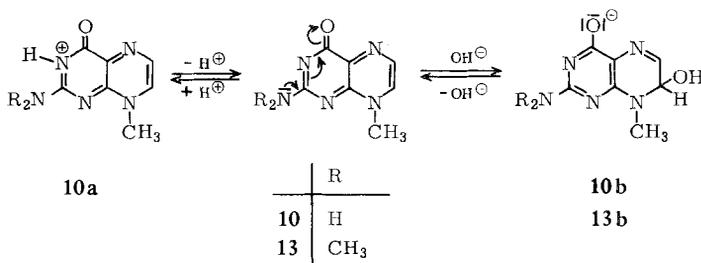
	Gleichgewicht	Verhältnis
3.8-Dimethyl- pterin (7)	[Hydratisiertes Kation] / [wasserfreiem Kation]	$< 10^{-3}$
	[Hydratisiertes Neutramol.] / [wasserfreiem Neutramol.]	5.2
3.6.7.8-Tetra- methyl-pterin (8)	[ringgeöffnetes Neutramol.] / [wasserfreiem Neutramol.]	~ 61
	[ringgeöffnetes Kation] / [wasserfreiem Kation]	$\sim 2.2 \cdot 10^{-4}$
4-Methoxy-2-imino- 6.7.8-trimethyl- dihydro-pteridin (18)	[ringgeöffnetes Neutramol.] / [wasserfreiem Neutramol.]	~ 435
	[ringgeöffnetes Kation] / [wasserfreiem Kation]	$\sim 3.2 \cdot 10^{-4}$

Das Gleichgewichtsverhältnis von hydratisierten und wasserfreien Molekülformen in wäßriger Lösung läßt sich im Falle der Neutramoleküle aus dem Gleichgewichtsp K_a -Wert und dem wahren p K_a -Wert der Hydratform zu 5.2 berechnen¹⁰⁾. Es ist also mindestens 5 mal mehr von der Hydratform zugegen. Der entsprechende Wert für die Kationen läßt sich nicht exakt angeben, da es uns auf Grund der zu raschen Wasserabspaltung aus dem Kation von **7a** bisher nicht gelang, mit der zur Verfügung stehenden Strömungsapparatur das wahre basische p K_a der Hydratform zu bestimmen. Der Wert liegt auf jeden Fall unter 5, was einem Gleichgewichtsverhältnis von hydratisiertem Kation/wasserfreiem Kation von $< 10^{-3}$ entspricht.

Eine weitere Bestätigung erfährt die kovalente Hydratationsreaktion durch die Bestimmung ihrer Kinetik. Wir verfolgten die zeitliche Änderung der optischen Dichte beim raschen Vermischen des Kations **7** (pH 5.0) mit Pufferlösungen zwischen pH 8 und 10 bzw. des Gleichgewichtsneutramoleküls ($7c \rightleftharpoons 7a$ bei pH 10) mit solchen zwischen pH 5 und 8. Anhand der recht guten Übereinstimmung der experimentell bestimmten und für eine Reaktion 1. Ordnung berechneten Werte (Tab. 6) darf man schließen, daß die Hydratations- und Dehydratations-Reaktionen auch dieser Reihe, in Analogie zu anderen bekannten Beispielen¹⁰⁾, einer solchen Kinetik gehorchen und pseudo-monomolekulare Vorgänge darstellen.

Der Vergleich der physikalischen Daten des 8-Methyl-pterins (**10**) mit dem oben besprochenen 3.8-Dimethyl-Derivat (**7**) läßt sehr charakteristische Unterschiede erkennen, deren Ursache in der Existenz bzw. Nichtexistenz bestimmter stabiler tautomerer Formen begründet liegen dürfte. Aus den strukturanalogen Kationen **7** und **10a** entstehen verschiedenartige Neutramoleküle, je nach Abdissoziation des Protons von der exocyclischen Imonio-Gruppe bzw. dem N-3-Atom.

¹⁰⁾ D. D. Perrin, *Advances Heterocycl. Chem.* **4**, 43 (1965).



Die Bevorzugung der tautomeren Aminof orm in **10** kann an Hand einer vinylog en Amidmesomerie zur CO-Funktion in 4-Stellung veranschaulicht werden, die als zusätzliches Stabilisierungselement des Neutralmoleküls gewertet werden muß und damit auch einer Hydratation in dieser Molekülform entgegen wirkt. Die hiernach zu fordernden schwächer basischen Eigenschaften von **10** kommen in dem niedrigerliegenden pK_a -Wert von 5.32 zum Ausdruck. Das analoge Verhalten des 2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl- (**13**) und 2-Dimethylamino-4-oxo-8-[β -hydroxy-äthyl]-dihydro-pteridins (**14**) unterstreicht die gewählte Formulierung.

In dieser Reihe der N-3-unsubstituierten 8-Alkyl-pterine findet die tiefgehende strukturelle Veränderung erst im stärker alkalischen Bereich bei der Anionbildung (**10b**) statt. Man findet bei **10** einen sauren pK_a -Wert von 12.37, der jedoch keiner Ablösung eines Protons etwa von der 2-Aminogruppe entsprechen kann, da sonst weder die beiden Dimethylamino-Derivate **13** und **14** gleiches physikalisches Verhalten zeigen sollten noch die für das Vorliegen eines gekreuzt konjugierten π -Elektronensystems charakteristische langwellige Absorptionsbande im Bereich von 400 m μ hätte verschwinden dürfen. Die Hydratation ergibt sich auch aus der Kinetik, die beim Mischen der Lösungen des Anions (in 0.2*n* KOH) mit Puffern im Bereich pH 5–10 der 1. Reaktionsordnung gehorcht (Tab. 6). Ferner unterstreichen die NMR-Spektren (Tab. 4), daß das Kation wasserfrei und das Anion kovalent hydratisiert sein müssen.

Die 6.7-Diphenyl-Derivate zeichnen sich durch prinzipiell gleiches Verhalten aus wie die in 6- und 7-Stellung unsubstituierten Analogen. Sämtliche untersuchten Verbindungen (**9**, **12**, **16** und **17**) bilden wasserfreie Kationen, und von den Neutralmolekülen liegt erwartungsgemäß nur die **9** entsprechende freie Base in der Hydratform vor. Im alkalischen Bereich bilden **12**, **16** und **17** Monoanionen, die sich von der Hydratform ableiten bzw. durch nucleophile Addition eines OH⁻-Ions in Stellung 7 entstanden sind. Ein auffallendes Merkmal der 8-substituierten 6.7-Diphenyl-pterine ist die auf einer Wechselwirkung von Phenylsubstituent mit dem heterocyclischen Ringsystem beruhende, nicht unerhebliche Rotverschiebung der Absorptionsbanden.

Die 8-substituierten 6.7-Dimethyl-pterine müssen als gesonderte Gruppe betrachtet werden, da hier lediglich bei den wasserfrei existenten Kationen sowie den Neutralmolekülen von **11** und **15** Parallelen zu den entsprechenden 6.7-H-Analogen bestehen. Die Überführung von **8** in das „Gleichgewichts-Neutralmolekül“ bei pH 11 hat zur Folge, daß die langwellige Absorption im Bereich von 400 m μ , die charakteristisch

Tab. 6. Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung für die Wasseraddition und -eliminierung bei 8-substituierten Pterinen in Wasser bei 20°

3,8-Dimethyl-pterin (7)				
pH	$k_{\text{beob.}} \text{ (sec}^{-1}\text{)}$	$\log k_{\text{beob.}}$	pH	$\log k_{\text{ber.}}$
5.00	14.4	1.16	5.0	1.345
5.51	5.00	0.70	5.5	0.849
6.05	2.00	0.30	6.0	0.362
6.54	0.854	-0.07	6.5	-0.098
7.01	0.407	-0.39	7.0	-0.468
7.52	0.286	-0.54	7.5	-0.650
8.00	0.343	-0.46	8.0	-0.403
8.02	0.320	-0.49		
8.49	0.613	-0.21	8.5	-0.191
8.97	2.14	+0.33	9.0	+0.262
9.50	4.58	0.66	9.5	0.743
9.81	6.82	0.83	10.0	1.241

$$\log k_{\text{ber.}} = 0.10 + 2.20 \cdot 10^6 [\text{H}^{\oplus}] + \frac{1.72 \cdot 10^{-9}}{[\text{H}^{\oplus}]}$$

8-Methyl-pterin (10)				
pH	$k_{\text{beob.}} \text{ (sec}^{-1}\text{)}$	$\log k_{\text{beob.}}$	pH	$\log k_{\text{ber.}}$
4.98	11.3	1.05	5.0	1.044
5.42	4.03	0.61	5.5	0.573
5.62	3.85	0.59	6.0	0.154
6.30	1.24	0.09		
6.34	1.18	0.07	6.5	-0.159
6.83	0.442	-0.35		
7.53	0.403	-0.39	7.5	-0.359
8.12	0.491	-0.31	8.0	-0.281
8.14	0.461	-0.34		
8.58	1.06	+0.03	8.5	-0.066
8.98	2.95	0.43	9.0	+0.288
9.02	4.24	0.63		
9.60	8.52	0.93	9.5	0.730
9.97	12.0	1.08	10.0	1.210
10.51	16.3	1.21	10.5	1.703

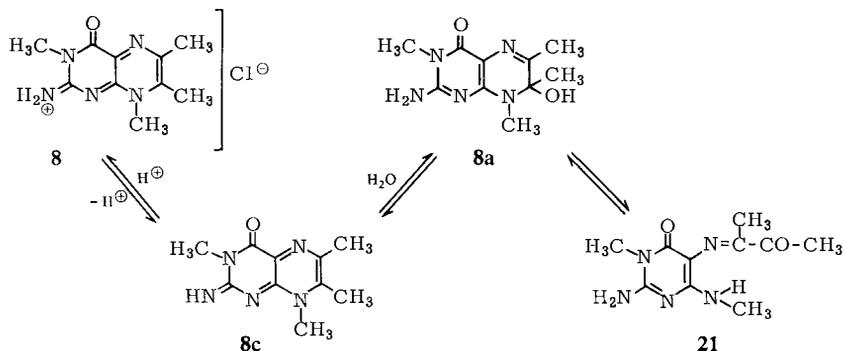
$$\log k_{\text{ber.}} = 0.35 + 1.07 \cdot 10^6 [\text{H}^{\oplus}] + \frac{1.59 \cdot 10^{-9}}{[\text{H}^{\oplus}]}$$

3,8-Dimethyl-6,7-diphenyl-pterin (9)				
pH	$k_{\text{beob.}} \text{ (sec}^{-1}\text{)}$	$\log k_{\text{beob.}}$	pH	$\log k_{\text{ber.}}$
4.96	0.0479	-1.32	5.0	-1.325
5.56	0.0134	-1.87	5.5	-1.800
6.40	0.00355	-2.45	6.0	-2.228
6.55	0.00240	-2.62	6.5	-2.561
6.90	0.00189	-2.72	7.0	-2.738
7.01	0.00166	-2.78		
7.48	0.00159	-2.80	7.5	-2.842
8.06	0.00199	-2.70	8.0	-2.699
8.54	0.00399	-2.40	8.5	-2.472
9.02	0.0102	-1.99	9.0	-2.104
9.55	0.0270	-1.57	9.5	-1.658
9.96	0.0571	-1.24	10.0	-1.174

$$\log k_{\text{ber.}} = 1.3 \cdot 10^{-3} + 4.60 \cdot 10^3 [\text{H}^{\oplus}] + \frac{6.55 \cdot 10^{-12}}{[\text{H}^{\oplus}]}$$

für das Vorliegen eines gekreuztkonjugierten π -Elektronensystems ist, eine Blauverschiebung nach 365 m μ erfährt, die nun nicht auf einer einfachen Hydratation im bisher diskutierten Sinne, sondern vielmehr auf einer andersartigen strukturellen Veränderung beruhen muß.

Da das langwellige Absorptionsmaximum im selben Bereich wie bei den 8-substituierten 6,7-Dimethyl-lumazinen¹⁾ auftritt, ist es naheliegend, analog eine Ringöffnung der zunächst gebildeten Hydratform (**8a**) zum Pyrimidin-Derivat **21** anzunehmen. Wird eine Lösung des Kations (**8**) in einer Strömungsapparatur rasch neutralisiert, so beobachtet man eine zeitabhängige spektrale Veränderung, die mit der primären Bildung des hydratisierten Neutramoleküls (**8a**) aus der instabilen, wasserfreien Form (**8c**), gefolgt von einer Ringöffnungsreaktion, in Einklang steht. Bei pH 10.5 besitzt die erste Reaktion eine Halbwertszeit von ungefähr 80 Millisek., die Folge-reaktion jedoch ist bedeutend langsamer und gehorcht einer Kinetik 1. Ordnung (Tab. 7). Umgekehrt läßt sich die Cyclisierungsreaktion ebenfalls messend verfolgen, wenn man die Lösung des Gleichgewichtsgemisches der Neutralformen — überwiegend aus **21** bestehend — mit Pufferlösungen von pH < 7 mischt. Die Reaktion ist ebenfalls 1. Ordnung (Tab. 7) und zeigt als wesentliches Kriterium eine starke Puffer-Katalyse, die bei den normalen Hydratation-Dehydratisierungsreaktionen nicht beobachtet wird.



Aus der Tatsache, daß eine lineare Abhängigkeit von der Pufferkonzentration besteht und die nicht katalysierte Reaktion recht langsam ist, wie die Extrapolation auf die Pufferkonzentration 0 zeigt, darf man schließen, daß im Gleichgewicht der Neutramoleküle die ringoffene Form (**21**) vorherrschend ist. Die rasche Neutralisation der Lösungen des Kations (**8**) liefert den wahren basischen pK_a -Wert der wasserfreien Form (**8c**) zu 10.04 und entsprechend wird beim Mischen des Gleichgewichtsgemisches der Neutralformen (überwiegend **21**) mit Bernsteinsäurepuffern der wahre basische pK_a -Wert der ringoffenen Form im erwarteten Bereich zu 4.60 gefunden (Tab. 3).

Das Verhalten des 4-Methoxy-2-imino-6,7,8-trimethyl-dihydro-pteridins (**18**) in Wasser zeigt große Ähnlichkeit zu seinem Keto-Analogen (**8c**), sowohl was die UV-Spektren des Kations und Neutramoleküls als auch die Kinetik in Abhängigkeit vom pH anbetrifft. Es werden wiederum zwei aufeinanderfolgende Reaktionen

Tab. 7. Geschwindigkeitskonstanten 1. Ordnung der Ringöffnungs- und Cyclisierungsreaktionen bei 20°

pH	Hydratisiertes 3.6.7.8-Tetramethyl-pterin (8a)		
	$k_{\text{beob.}} (\text{sec}^{-1})$	Puffer	Puffer-Konz. (Mol/l)
8.52	0.0355	Tris	0.028
8.99	0.0362	Borat	0.027
9.48	0.0461	Borat	0.015
9.96	0.0991	Carbonat	0.0057
10.63	0.0870	Carbonat	0.0039
12.0	0.0451	KOH	0.0075
6.91	1.30	Phosphat	0.0104
6.89	2.63	Phosphat	0.0208
6.85	3.68	Phosphat	0.0312
6.82	4.70	Phosphat	0.0416
6.80	6.06	Phosphat	0.0520
4.98	2.38	Bernsteinsäure	0.0076
4.92	5.98	Bernsteinsäure	0.0152
4.90	11.4	Bernsteinsäure	0.0304
4.87	15.1	Bernsteinsäure	0.0456

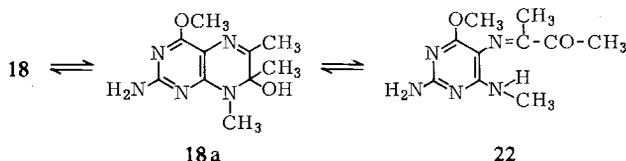
6.7.8-Trimethyl-pterin (11)

pH	$k_{\text{beob.}} (\text{sec}^{-1})$	Puffer	Puffer-Konz. (Mol/l)
13.0	3.64	KOH	0.084
12.5	1.90	KOH	0.025
12.0	0.864	KOH	0.0075
11.10	0.991	Butylamin	0.123
10.60	0.731	Butylamin	0.073
10.15	0.562	Butylamin	0.059
9.96	0.251	Borat	0.058
9.54	0.175	Borat	0.075
8.96	0.117	Borat	0.134
8.10	0.169	Tris	0.158
8.09	0.0887	Tris	0.079
6.75	2.14	Phosphat	0.026
5.77	1.77	Bernsteinsäure	0.020
4.90	8.06	Acetat	0.077
3.76	20.9	Formiat	0.075

Hydratisiertes 2-Dimethylamino-4-oxo-6.7-dimethyl-8-[β -hydroxy-äthyl]-dihydro-pteridin (entspr. 15)

pH	$k_{\text{beob.}} (\text{sec}^{-1})$	Puffer	Puffer-Konz. (Mol/l)
7.97	0.084	Tris	0.079
8.03	0.170	Tris	0.158
8.07	0.239	Tris	0.237
6.60	2.30	Phosphat	0.026
6.63	4.83	Phosphat	0.052
5.58	1.93	Bernsteinsäure	0.020
5.60	3.29	Bernsteinsäure	0.040

beobachtet, wenn man das Kation mit Pufferlösungen von $\text{pH} > 7$ bzw. das Neutramolekül ($\text{pH} 10$) mit Puffern von $\text{pH} < 7$ mischt. Da die spektroskopischen Veränderungen wiederum eine pufferkatalysierte Kinetik 1. Ordnung ergeben, dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß auch dieses Neutramolekül überwiegend in der ringoffenen Form (**22**) vorliegt.



Dieser Befund steht ferner mit der Beobachtung von *Wood*³⁾ in Einklang, der beim 4-Äthoxy-2-imino-6.7.8-trimethyl-dihydro-pteridin weder mit Säure noch mit Alkali eine Hydrolyse feststellen konnte. Die Stabilität der Alkoxygruppe gegenüber alkalischer Hydrolyse ist naturgemäß im Pyrimidin-Derivat (**22**) weitaus größer als im entsprechenden Pterin, gleichgültig ob es in der wasserfreien (**18**) oder in der hydratisierten Form (**18a**) existiert.

Die gute Übereinstimmung der UV-Absorptionsspektren der Kationen und Neutramoleküle des 6.7.8-Trimethyl- (**11**) und 8-Methyl-pterins (**10**) läßt schließlich erkennen, daß diese Molekülformen den wasserfreien Zustand bevorzugen. Erst die Spektren ihrer Anionen weisen grundlegende Unterschiede auf, da **11** ebenfalls einer Ringöffnung unterliegt und dann im spektralen Verhalten sehr stark dem ringoffenen Anion des 6.7.8-Trimethyl-lumazins¹⁾ ähnelt. Die Kinetik lehrt erneut (Tab. 7), daß eine pufferkatalysierte Reaktion 1. Ordnung vorliegt, die als reversible Ringöffnungs- und Cyclisierungsreaktion angesprochen werden muß, wobei allerdings der einleitende Hydratationsprozeß in alkalischer Lösung infolge zu großer Geschwindigkeit experimentell nicht erfaßt werden konnte.

Herrn Prof. Dr. *H. Bredereck*, Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule Stuttgart, Herrn Prof. Dr. *A. Albert*, Department of Medical Chemistry der Australian National University, Canberra, und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* schulden wir für die Unterstützung dieser Arbeit Dank.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme der UV-Spektren kurzlebiger Molekülformen war die Strömungsapparatur⁸⁾ mit einem Hilger „Uvispek“ Spektrophotometer kombiniert. Die Registrierung erfolgte über einen an das Spektrophotometer gekoppelten Kathodenstrahloszillographen mit Hilfe einer Polaroid-Kamera. Reaktionen mit einer Halbwertszeit > 20 Sekunden wurden mit einer analogen Apparatur¹⁰⁾, gebunden an das selbstregistrierende Doppelstrahl-Spektrophotometer Shimadzu RS 27, verfolgt. Im einzelnen wurden die Bestimmungen wie früher beschrieben¹⁾, durchgeführt.

3.8-Dimethyl-pterin-hydrochlorid (**7**): 2.5 g *2.5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-1-methyl-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid* (**2**)¹¹⁾ in 20 ccm Wasser werden mit einer heißen Lösung von 1.3 g *Polyglyoxal* in 30 ccm Äthanol versetzt. Es wird 30 Min. unter Rückfluß gekocht,

¹¹⁾ *W. Pfeleiderer* und *M. Rukwied*, Chem. Ber. **94**, 9 (1961).

wobei sich der anfänglich gebildete Niederschlag wieder löst. Man gibt nach beendeter Reaktion etwas Aktivkohle zu, filtriert heiß und stellt anschließend über Nacht in den Eischrank. Die abgeschiedenen gelben glitzernden Blättchen ergeben aus wenig Äthanol 1.8 g Ausb., Schmp. $>350^{\circ}$ (ab 250° Braunfärbung).

$C_8H_9N_5O]Cl \cdot H_2O$ (245.7) Ber. C 39.10 H 4.91 N 28.65 Gef. C 39.40 H 4.85 N 28.34

3.6.7.8-Tetramethyl-pterin-hydrochlorid (8): 2.0 g **2-Monohydrochlorid**¹¹⁾ werden in 20 ccm Wasser mit 4 ccm *Diacetyl* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Man engt anschließend i. Vak. zur Trockne ein und versetzt mit absol. Äthanol. Nach intensiver Kühlung scheidet sich ein gelber Niederschlag ab, der nach Absaugen aus n-Butanol unter Zusatz von 3 Tropfen konz. Salzsäure umkristallisiert wird. Getrocknet wird im Vakuumexsiccator über P_2O_5 . Ausb. 0.8 g gelbe Kristalle vom Schmp. 220° .

$C_{10}H_{14}N_5O]Cl \cdot H_2O$ (273.7) Ber. C 43.88 H 5.91 Cl 12.95 N 25.62
Gef. C 43.20 H 6.08 Cl 12.81 N 25.51

3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-pterin-hydrochlorid (9)⁷⁾: 6.4 g **2-Dihydrochlorid**¹¹⁾ werden mit 10.6 g *Benzil* in 200 ccm Dimethylformamid und 100 ccm Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. auf ein kleineres Volumen eingengt, der gelbe Niederschlag abgesaugt und nach Waschen mit Äther bei 100° getrocknet (8.4 g). Aus 200 ccm 1 n HCl Ausb. 5.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 242° .

$C_{20}H_{18}N_5O]Cl$ (379.8) Ber. C 63.24 H 5.31 N 18.44 Gef. C 63.04 H 5.00 N 18.14

8-Methyl-pterin (10)⁵⁾

Hydrochlorid (5): 10.0 g **2.5-Diamino-4-methylamino-6-oxo-dihydro-pyrimidin-dihydrochlorid (1)**¹¹⁾ werden in 200 ccm Methanol zum Sieden erhitzt und dann mit einer heißen Lösung von 4.5 g *Polyglyoxal* in 200 ccm Methanol versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß, läßt abkühlen und saugt den braunen Niederschlag (8 g) ab. Durch partielles Einengen des Filtrates erhält man eine zweite Fraktion (1.5 g). Zur Reinigung wird aus 180 ccm Wasser mit Aktivkohle umkristallisiert (7 g) und zur Steigerung der Ausb. das Filtrat auf die Hälfte eingengt. Trocknen bei 100° . Ausb. 8.2 g hellgelbe Kristalle vom Schmp. $>340^{\circ}$ (ab 290° langsame Braunfärbung) (Lit.⁵⁾; Schmp. ab 285° (Zers.)).

$C_7H_8N_5O]Cl$ (213.6) Ber. C 39.26 H 3.77 N 32.78 Gef. C 39.56 H 3.68 N 32.84

Freie Base (10): 2.0 g **5** werden in 50 ccm Wasser zum Sieden erhitzt und dann mit 50 ccm 1 n Na_2CO_3 -Lösung versetzt. Es scheidet sich ein dicker gelber Niederschlag ab. Nach Abkühlen und mehrstdg. Stehenlassen wird abgesaugt. Umkristallisation aus 60 ccm Wasser mit Aktivkohle. Trocknen bei 100° . Ausb. 1.2 g gelbe Kristalle vom Schmp. $>350^{\circ}$ (ab 250° Braunfärbung).

$C_7H_7N_5O \cdot H_2O$ (195.2) Ber. C 43.07 H 4.65 N 35.89 Gef. C 43.30 H 4.67 N 35.55

6.7.8-Trimethyl-pterin (11)^{3,5)}

Hydrochlorid (6): 2 g **1-Hydrochlorid**¹¹⁾ werden in 20 ccm Wasser mit 4 ccm *Diacetyl* 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die rote Reaktionslösung wird mit Aktivkohle versetzt, filtriert und dann mehrere Stdn. gekühlt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und aus Äthanol/Wasser, dem 3 Tropfen konz. Salzsäure zugesetzt wurden, umkristallisiert. Trocknen im Vakuumexsiccator über P_2O_5 . Ausb. 1 g gelbe Kristalle vom Schmp. $>330^{\circ}$ (ab 280° langsame Braunfärbung).

$C_9H_{12}N_5O]Cl \cdot H_2O$ (259.7) Ber. C 41.71 H 5.44 N 26.96 Gef. C 41.37 H 5.57 N 26.44

Freie Base (11): 1.0 g **6** wird in wenig Wasser durch Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wird mit 1 n $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, wobei sich ein gelber Niederschlag

abscheidet. Man kristallisiert vorsichtig aus heißem Wasser um. Trocknen im Vakuum-exsiccator, da sonst Verfärbung nach Braun eintritt. Ausb. 0.5 g gelbe Kristalle vom Schmp. $>330^{\circ}$.

$C_9H_{11}N_5O \cdot 1/2 H_2O$ (223.2) Ber. C 50.46 H 5.64 N 32.69 Gef. C 50.46 H 5.52 N 32.47

8-Methyl-6,7-diphenyl-pterin (12): 6.5 g *1-Dihydrochlorid* werden in 50 ccm Äthanol und 200 ccm Dimethylformamid suspendiert. Nach Zugabe von 10.6 g *Benzil* wird 1.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man engt zur Trockne ein und digeriert den Rückstand mit 20 ccm Äthanol. Nach Abkühlen wird der hauptsächlich aus Benzil bestehende Niederschlag abgesaugt und das Filtrat erneut zur Trockne eingengt. Man behandelt mit Äther, saugt scharf ab und wäscht mit Äther zur Entfernung weiteren Benzils nach. Rohausb. 6.3 g. Aus 400 ccm 1*n* HCl Ausb. 5.3 g gelbe glänzende Kristalle vom Schmp. $>360^{\circ}$.

$C_{19}H_{16}N_5O[Cl \cdot 1/2 H_2O]$ (374.8) Ber. C 60.88 H 4.57 N 18.69 Gef. C 61.08 H 4.39 N 18.30

Freie Base: 1.0 g *12-Hydrochlorid* wird in 40 ccm Wasser suspendiert. Man kocht auf, fügt 2 ccm gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung hinzu und läßt abkühlen. Nach Absaugen und Trocknen (0.75 g) aus 10 ccm Methanol + 10 ccm Wasser 0.2 g gelbes Kristallpulver vom Schmp. $>350^{\circ}$.

$C_{19}H_{15}N_5O \cdot H_2O$ (347.4) Ber. C 65.69 H 4.93 N 20.16 Gef. C 65.75 H 4.66 N 19.99

2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl-dihydro-pteridin (13): 1.2 g *5-Amino-4-methylamino-2-dimethylamino-6-oxo-dihydro-pyrimidin-hydrochlorid (3)*¹²⁾ werden in 50 ccm Methanol mit 0.7 g *Polyglyoxal* versetzt und nach Zugabe von 10 ccm Wasser 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der anfangs gebildete rote Niederschlag hat sich jetzt weitgehend gelöst. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert heiß und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird in absol. Äthanol aufgenommen, das *Pteridinhydrochlorid* mit Äther ausgefällt, der Niederschlag nach Absaugen in Aceton gelöst und mit *Ammoniak*-Gas neutralisiert. Es scheiden sich gelbe Kristalle ab; man suspendiert sie und gibt in der Siedehitze so lange Wasser zu, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Abkühlen scheiden sich schöne gelbe Kristalle ab. Ausb. 0.6 g vom Schmp. ab 220° unter zunehmender Braunfärbung.

$C_9H_{11}N_5O$ (205.2) Ber. C 52.67 H 5.40 N 34.13 Gef. C 52.46 H 5.30 N 33.98

2-Dimethylamino-4-oxo-8-[β -hydroxy-äthyl]-dihydro-pteridin (14): 1.0 g *5-Amino-2-dimethylamino-4-[β -hydroxy-äthylamino]-6-oxo-dihydro-pyrimidin-hydrochlorid (4)*¹³⁾ werden zu einer Lösung von 25 ccm Äthanol und 5 ccm Wasser gegeben. Man kocht 1 Stde. unter Rückfluß, wobei sich der anfangs gebildete rote Niederschlag weitgehend wieder auflöst. Nach Behandlung mit Aktivkohle wird heiß filtriert, dann i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand in absol. Äthanol aufgenommen und das *Hydrochlorid* durch Zugabe von Äther ausgefällt. Nach Absaugen wird erneut in Äthanol gelöst und mit *Ammoniak*-Gas neutralisiert, wobei sich das freie *Pteridin (14)* abscheidet. Aus Äthanol/wenig Wasser 0.45 g gelbe Kristalle vom Schmp. ab 230° unter beginnender Verfärbung.

$C_{10}H_{13}N_5O_2$ (235.2) Ber. C 51.06 H 5.58 N 29.78 Gef. C 51.12 H 5.47 N 29.98

2-Dimethylamino-4-oxo-6,7-dimethyl-8-[β -hydroxy-äthyl]-dihydro-pteridin (15): 1.0 g *4-Hydrochlorid* wird in wenig Wasser mit 2 ccm *Diacetyl* in 40 ccm Methanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Aufarbeiten wie vorstehend aus Äthanol/wenig Wasser (Trocknen bei 100°) 0.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. 258° .

$C_{12}H_{17}N_5O_2$ (263.3) Ber. C 54.74 H 6.51 N 26.60 Gef. C 54.71 H 6.40 N 26.83

2-Dimethylamino-4-oxo-8-methyl-6,7-diphenyl-dihydro-pteridin (16): 0.8 g *3-Hydrochlorid* werden in 20 ccm Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 1.0 g *Benzil* in 15 ccm Äthanol

¹²⁾ W. Pfeleiderer und K. Deckert, Chem. Ber. **95**, 1602 (1962).

¹³⁾ W. Pfeleiderer und G. Nübel, Chem. Ber. **95**, 1619 (1962).

und 30 ccm Dimethylformamid im Ölbad von 140° unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Min. gibt man weitere 60 ccm Dimethylformamid zu, läßt nach insgesamt 50 Min. Reaktionsdauer abkühlen und versetzt die dunkelrote Lösung mit 2 ccm gesätt. *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung. Es wird i. Vak. zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 30 ccm Wasser digeriert, filtriert, der gelbe Niederschlag mit 100 ccm Äther unter Rückfluß gekocht, heiß abgesaugt und bei 100° getrocknet (0.85 g). Aus 45 ccm Äthanol 0.6 g gelbe Kristalle vom Schmp. 287°.

$C_{21}H_{19}N_5O$ (357.4) Ber. C 70.57 H 5.36 N 19.60 Gef. C 70.56 H 5.30 N 19.49

2-Dimethylamino-4-oxo-8-[β-hydroxy-äthyl]-6.7-diphenyl-dihydro-pteridin (17): 1.0 g *4-Hydrochlorid* wird mit 1.0 g *Benzil* in 25 ccm Dimethylformamid 30 Min. gelinde unter Rückfluß gekocht. Das *Pteridin-hydrochlorid* scheidet sich schon nach kurzer Zeit in Form gelber Nadelchen ab. Nach Abkühlen wird etwas Äthanol zugesetzt und der Niederschlag abgesaugt. Man löst in Wasser und neutralisiert mit *Ammoniak*. Der Niederschlag ergibt aus Dimethylformamid/Wasser (Trocknen bei 100°) 0.55 g gelbe Kristalle vom Schmp. 262—263°.

$C_{22}H_{21}N_5O_2$ (387.4) Ber. C 68.20 H 5.47 N 18.08 Gef. C 68.10 H 5.22 N 18.27

4-Methoxy-2-imino-6.7.8-trimethyl-dihydro-pteridin (18): 5.0 g *5-Nitroso-2-amino-4-methylamino-6-methoxy-pyrimidin*¹⁴⁾ werden in 250 ccm Methanol mit *Wasserstoff*/Raney-Nickel in der Schüttelente hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators versetzt man mit 2.6 g frisch dest. *Diacetyl* und kocht 2 Stdn. im Dunkeln unter Rückfluß. Anschließend wird i. Vak. auf 50 ccm eingengt, mit 300—400 ccm heißem Wasser versetzt und nach Behandlung mit Aktivkohle filtriert. Beim Abkühlen scheidet sich ein tonfarbener Niederschlag ab (5 g). Aus Toluol unter Zugabe von wenig Aktivkohle rötliche Kristalle und dann aus Wasser bräunlich gelbe Nadelchen. Ausb. 3.5 g vom Schmp. 194—196° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_5O$ (219.2) Ber. C 54.78 H 5.98 N 31.95 $1OCH_3$ 14.16
Gef. C 54.23 H 5.98 N 32.37 OCH_3 14.81

4-Isopropoxy-2-imino-6.7.8-trimethyl-dihydro-pteridin (19): 1.0 g *2.5-Diamino-4-methylamino-6-isopropoxy-pyrimidin*¹⁴⁾ wird mit 0.5 g frisch dest. *Diacetyl* in 50 ccm Methanol 30 Min. im Dunkeln unter Rückfluß gekocht. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und versetzt das Filtrat mit 100 ccm heißem Wasser. Im Eisschrank scheiden sich hellrote Nadelchen ab (0.9 g). Aus Äthanol/Wasser mit Aktivkohle und anschließend aus Xylol/Petroläther mit Al_2O_3 -Zusatz (Trocknen im Vakuumexsiccator über P_2O_5) 0.5 g bräunlichgelbe Kristalle vom Schmp. 192—195° (Zers.).

$C_{12}H_{17}N_5O$ (247.3) Ber. C 58.28 H 6.93 N 28.32 Gef. C 58.36 H 7.05 N 28.23

6.7-Diphenyl-pterin: 0.5 g **1** und 0.8 g *Benzil* werden in 4 ccm *Eisessig* und 6 ccm Äthanol 6 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach etwa 1 Stde. beginnt die Abscheidung eines hellgelben Niederschlags. Man saugt heiß ab (0.2 g). Aus Dimethylformamid 0.15 g hellgelbes Kristallpulver vom Schmp. >360°.

$C_{18}H_{13}N_5O$ (315.3) Ber. C 68.56 H 4.15 N 22.21 Gef. C 68.43 H 4.19 N 22.27

2-Dimethylamino-4-oxo-6.7-diphenyl-dihydro-pteridin: 1.5 g *3-Hydrochlorid*¹²⁾ werden mit 1.5 g *Benzil* in 40 ccm Dimethylformamid 40 Min. unter Rückfluß gekocht. Schon in der Siedehitze scheidet sich ein gelber Niederschlag ab. Nach Abkühlen wird abgesaugt, der Niederschlag in heißem Wasser suspendiert, mit *Ammoniak* neutralisiert und nach erneutem Absaugen aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert. Trocknen bei 100°. Ausb. 0.7 g gelbe Kristalle vom Schmp. >330°.

$C_{20}H_{17}N_5O$ (343.4) Ber. C 69.94 H 4.99 N 20.39 Gef. C 69.90 H 5.05 N 20.35

¹⁴⁾ W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **94**, 2718 (1961).