

Wolfgang Pfeiderer *) und Rudolf Mengel **)

Pteridine, XLVI¹⁾

Über die Quartärisierung von 7.8-Dihydro-pterinen und die Synthese von 5-Alkyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterin-Derivaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart und dem Fachbereich Chemie der Universität Konstanz

(Eingegangen am 23. März 1971)

Es wird gezeigt, daß die Protonierung von 7.8-Dihydro-pterinen an N-5 erfolgt. In gleicher Weise führen Quartärisierungen mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester bzw. Methyljodid in den meisten der untersuchten Fälle zu 5-Methyl-7.8-dihydro-pterinium-Salzen, deren Reduktion die autoxydationsstabilen 5-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterine liefern. *pK*-Werte und UV-Absorptionsspektren dienen zur Charakterisierung der Verbindungen.

Pteridines, XLVI¹⁾

Quaternization Reactions of 7,8-Dihydropterins and Synthesis of 5-Alkyl-5,6,7,8-tetrahydropterin Derivatives

A proof will be given that the protonation of 7,8-dihydropterins proceeds at N-5. Quaternization reactions with methyl *p*-toluenesulfonate or methyl iodide take place in most cases investigated at the same hetero atom. The resulting 5-methyl-7,8-dihydropterinium salts can be reduced to 5-methyl-5,6,7,8-tetrahydropterins which are stable against autoxidation. The compounds are characterized by their *pK* values and u. v. spectra.

In einer früheren Mitteilung²⁾ haben wir gezeigt, daß 7.8-Dihydro-pterine eine Besonderheit zeigen: bei der Protonierung wird die langwellige UV-Absorptionsbande stark bathochrom verschoben und kann daher leicht zur Charakterisierung des Systems herangezogen werden. Da wir uns zur Protonierungsstelle im einzelnen noch nicht geäußert haben, sollen nunmehr Quartärisierungsreaktionen eine Klärung zugunsten von N-5 erbringen. Die Untersuchungen basierten auf der Überlegung, daß in sterisch wenig bzw. ungehinderten Systemen Protonierung und Quartärsalzbildung am selben nucleophilen Zentrum erfolgen, und daß es möglich ist, dieses durch Spektrenvergleiche zu belegen.

Erste Umsetzungen von 8-substituierten 7.8-Dihydro-pterinen mit Alkylhalogeniden bzw. *p*-Toluolsulfonsäureestern lehrten, daß zur Einleitung einer Reaktion Temperaturen zwischen 100 und 130° erforderlich sind. Die starke Verfärbung des Reaktionsgemisches deutet dabei auf einen mehr oder weniger komplexen Verlauf hin, und es gelang nicht, ein einheitliches Umsetzungsprodukt zu isolieren. Verwendet man jedoch

*) Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Universität Konstanz.

**) Teil der Dissertation R. Mengel, Universität Stuttgart 1967.

¹⁾ XLV. Mitteil.: W. Pfeiderer und R. Mengel, Chem. Ber. **104**, 2293 (1971), vorstehend.

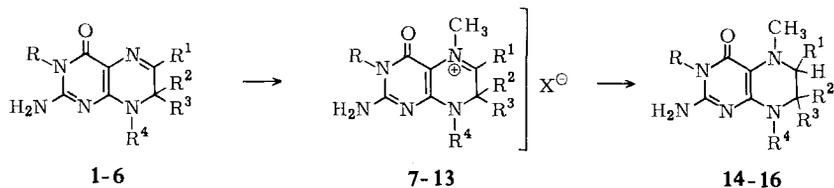
²⁾ W. Pfeiderer und H. Zondler, Chem. Ber. **99**, 3008 (1966).

Physikalische Konstanten von Pteridinen

Substanz	pK-Wert in Wasser (20°)	λ_{max} (m μ)	UV-Absorptionsspektren lg ϵ_{max}	pH	Mole- külarität *
<i>-7,8-dihydro-pterinium-p-toluolsulfonat</i>					
5.6.7.8-Tetramethyl- (7)	-0.89 \pm 0.03 8.40 \pm 0.07	276 [275]**) 350 288	4.12 [3.79] 4.21 3.78	-1.9 6.0 13.0	++ + PB
5.6.7-Trimethyl-8-phenyl- (9)	7.55 \pm 0.03	217 271 290	4.45 4.35 3.84	5.0 12.0	+ PB
5.6.7.7-Tetramethyl- (10)	8.50 \pm 0.07	253 [272] 290 [260]	4.16 [3.82] 3.83 [3.72]	4.0 13.0	+ PB
3.5.6.7.7-Pentamethyl- (11)	8.57 \pm 0.01	255 [275] 298	4.15 [3.68] 3.96	5.0 12.0	+ PB
3.5.8-Trimethyl-6.7-diphenyl- (12)	8.48 \pm 0.09	222 [265] 315	4.52 [3.88] 3.90	6.0 12.0	+ PB
3.5.7.7-Tetramethyl-6-phenyl- (13)	-0.10 \pm 0.07 8.06 \pm 0.02	240 [240] 268 [290] 361 [262] 310	4.01 [4.15] 4.01 3.90 4.01 [3.52] 3.90	-1.9 4.0 12.0	++ + PB
<i>-5.6.7.8-tetrahydro-pterin</i>					
5.6.7-Trimethyl-8-phenyl- (14)	5.85 \pm 0.05 11.00 \pm 0.1	224 272 228	4.40 4.24 4.31	3.0 9.0 14.0	+ 0 -
3.5.6.7.7-Pentamethyl- (15)	1.73 \pm 0.02 5.75 \pm 0.05	262 263 218	4.19 4.00 4.43	-1.0 3.7 9.0	++ + 0

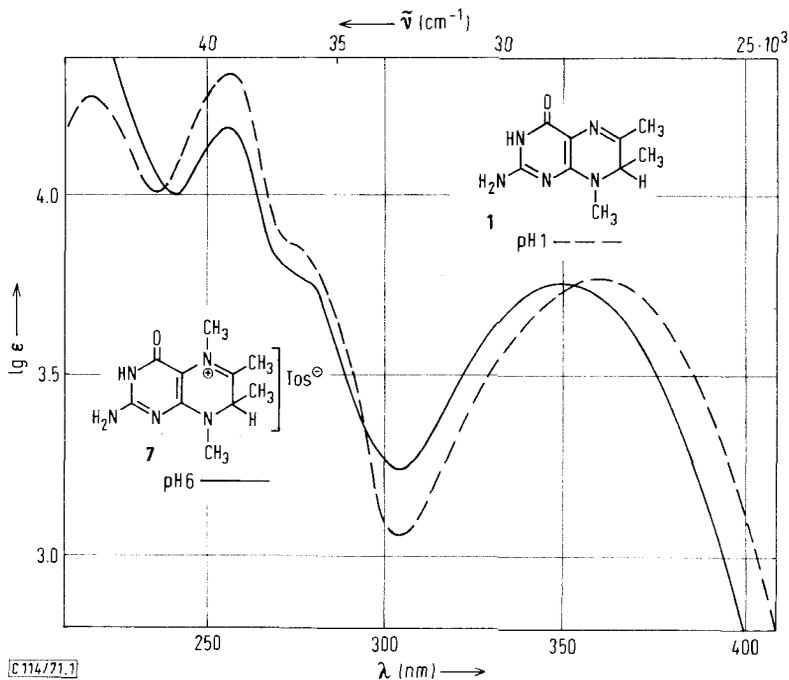
3.5.8-Trimethyl-6.7-diphenyl-	(16)	0.00 ± 0.1 4.70 ± 0.03	228 229	270 270	296	4.53 4.46	4.27 4.12	4.04	-1.9 2.0 7.0	+
<i>-7.8-dihydro-α-pteridin</i>										
2-Amino-4-hydroxy-8-methyl-6.7-diphenyl-1)	(24)	1.98 ± 0.05 11.05 ± 0.2	274 254 260	[298] [290]	420 382 395	4.00 4.19 4.12	[3.64] [3.86]	3.69 3.92 3.95	1.0 7.0 13.0	+
2-Methylamino-4-hydroxy-8-methyl-6.7-diphenyl-	(25)	2.10 ± 0.03 11.10 ± 0.08	275 260 265	[300] [295]	428 385 400	4.35 4.37 4.30	[3.91] [4.05]	3.91 4.15 4.19	1.0 7.0 13.0	+
2-Amino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-	(28)	-0.88 ± 0.08 3.40 ± 0.05	241 240 265	290 310 [295]	410 363 378	4.04 4.26 4.34	4.36 4.22 [3.90]	4.10 4.12 4.13	-2.7 1.0 6.0	+
2-Methylamino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-	(29)	-0.90 ± 0.04 3.65 ± 0.05	[230] 245	295 317 275	417 365 385	[4.07] 4.26 4.26	4.38 4.25 4.26	4.15 4.14 4.15	-2.7 1.0 6.0	+

*) + + = Dikation; + = Monokation; 0 = Neutralmolekül; - = Monoanion; PB = Pseudobase. - **) [] = Schulter.



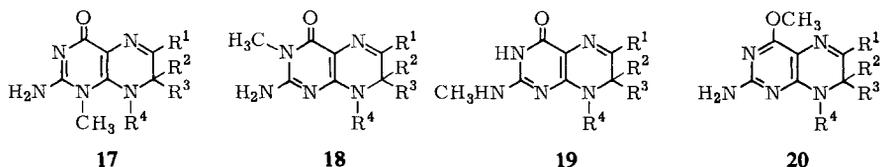
1-16	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X
1, 7	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	Tos
2, 8	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	J
2, 9, 14	H	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	Tos
3, 10	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Tos
4, 11, 15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	Tos
5, 12, 16	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	CH ₃	Tos
6, 13	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	Tos

6-Alkyl- bzw. 6-Aryl-7.8-dihydro-pterine der Art 1–6 als Ausgangssubstanzen, so ändert sich das Bild völlig, und es werden sowohl mit Methyljodid in Methanol als auch mit *p*-Toluolsulfonsäure-methylester beim Zusammenschmelzen der Komponenten 5-Methyl-pterinium-Salze (7–13) in glatter Reaktion erhalten.

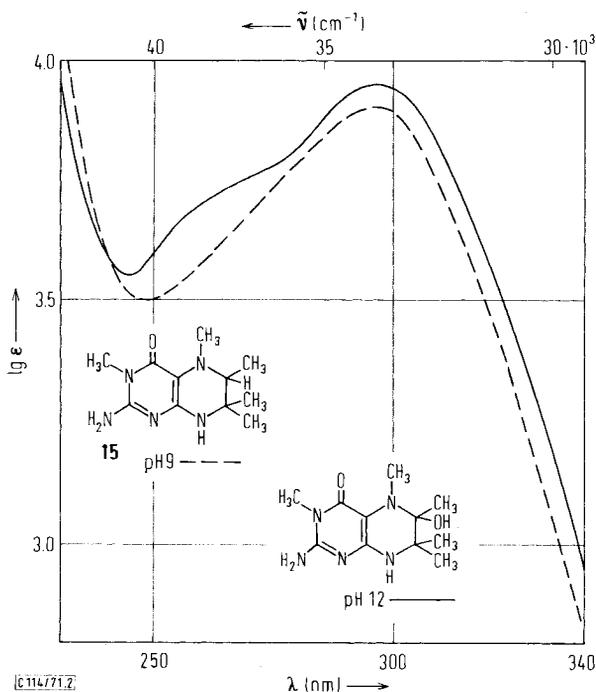


Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren des Kations des 6.7.8-Trimethyl-7.8-dihydro-pterins (1, ---; pH 1.0) und des 5.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-pterinium-Ions (7, —; pH 6.0)

Ihre analogen Strukturen im Sinne von *N*-5-substituierten Pteriniumverbindungen ergeben sich einmal aus den übereinstimmenden UV-Absorptionsspektren (Tab., Abbild. 1) und zum andern aus der Tatsache, daß selbst bei pH 6 im Papierelektropherogramm Wanderung zur Kathode erfolgt. Nur bei Reaktion an N-5 wird nämlich eine Ammoniumfunktion ausgebildet, während die entsprechende Alkylierung an N-1, N-3, der 2-Amino- oder 4-Oxogruppe aus Valenzgründen stets zu einer neutralen Molekülform führen würde (17–20).



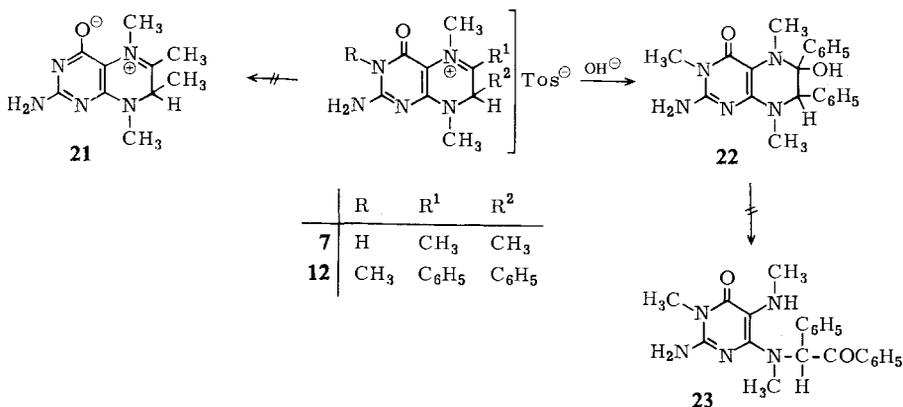
Die spektrophotometrisch bestimmten *pK*-Werte können ebenfalls zum Beweis für die *N*-5-Methyl-pterinium-Strukturen herangezogen werden, da die Übereinstimmung der Spektren über einen weiten pH-Bereich (0–7) eindeutig für das Vorliegen nur einer Molekülform spricht. Erst im übersauren H_0 -Gebiet tritt eine weitere Protonierung des Pterinium-Ions zum Dikation ein, wie am Beispiel von 7 mit einem basischen pK_a -Wert von -0.89 gezeigt werden konnte. Bei Verfolgung der Verschiebungen in den UV-Spektren im alkalischen Bereich beobachtet man ganz charak-



Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der Pseudobase von 11 (—; pH 12) und des Neutralelements von 15 (---; pH 9.0)

teristische Veränderungen, die sich in einem Verschwinden der langwelligen Bande bei 340–360 μ und einer starken Vereinfachung des Spektrums mit nur einem Maximum bei 290–315 μ äußern (Abbild. 2).

Die beste Erklärung für diese auffallende Hypsochromie der auch in Substanz isolierbaren Verbindung dürfte in einer Pseudobasen-Bildung (**22**) unter nucleophiler Addition eines Hydroxyl-Ions an das elektronenarme C-6 bestehen, zumal eine eindeutige Übereinstimmung der Spektren mit definierten 5-Methyl-5.6.7.8-tetrahydropterinen gegeben ist (Abbild. 2).



Für eine mögliche Ringöffnung gemäß **23** sind keine experimentellen Indizien vorhanden, da vor allem die Carbonylbande im IR-Spektrum fehlt. Ferner scheidet die bei den 3-H-Verbindungen **7–10** denkbare Pteriniumbetain-Bildung (**21**) aus Analogie zu den Spektren der 3-Methyl-Derivate und der doch wohl zu geringen N–H-Acidität in dieser Reihe als weitere Möglichkeit aus.

Den schließlich besten Strukturbeweis für die 5-Methyl-pterinium-Salze erbrachten Reduktionsversuche mit Natriumborhydrid, die zu relativ autoxydationsstabilen Tetrahydropterin-Derivaten (**14–16**) führten. Da diese hervorsteckende Eigenschaft lediglich den bislang hauptsächlich durch reduktive Alkylierung von Tetrahydropterinen mit Aldehyden zugänglichen entsprechenden 5-Alkyl-Derivaten^{3–5} eigen ist, kann auf dieser Basis ohne Bedenken eine eindeutige Strukturzuordnung vorgenommen werden. Die Aufnahme der UV-Absorptionsspektren der 5-Methyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterine **14–16** erfordert im Gegensatz zu den 5-unsubstituierten Analoga¹⁾ keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen (vgl. Abbild. 3). Der durch Reduktion wiedergewonnene Basencharakter weist sich erwartungsgemäß durch erste basische pK_a -Werte im Bereich 4.5–6.0 aus (Tab. 1).

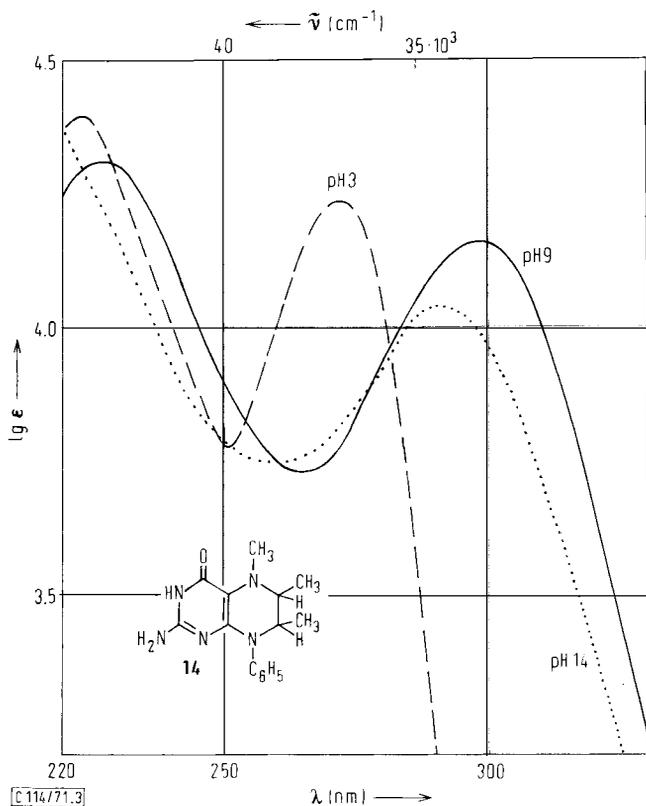
Ein überraschendes Resultat ergab die Umsetzung des 8-Methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterins (**24**) bzw. seines 2-N-Methyl-Derivates (**25**) mit *p*-Toluolsulfonsäure-

³⁾ S. Matsuura und T. Sugimoto, Res. Bull., Nagoya University **13**, 9 (1969); S. Matsuura und T. Sugimoto in „Chemistry and Biology of Pteridines“, K. Iwai, M. Goto, M. Akino und Y. Iwanami, Internat. Acad. Print. Co. Ltd., Tokyo **1970**, S. 35.

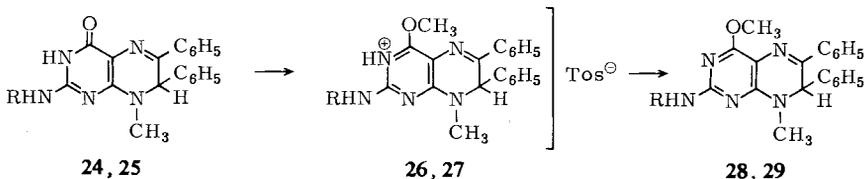
⁴⁾ J. M. Whiteley, J. H. Drais und F. M. Huennekens, Arch. Biochem. Biophysics **133**, 436 (1969).

⁵⁾ M. Viscontini und S. Huwyler, Helv. chim. Acta **48**, 764 (1965).

methylester. Obwohl die Reaktionsprodukte (**26** und **27**) Analysen für ein Methylpterinium-tosylat ergeben, weist der Vergleich der physikalischen Daten auf eine andere Reaktionsstelle als N-5 hin.



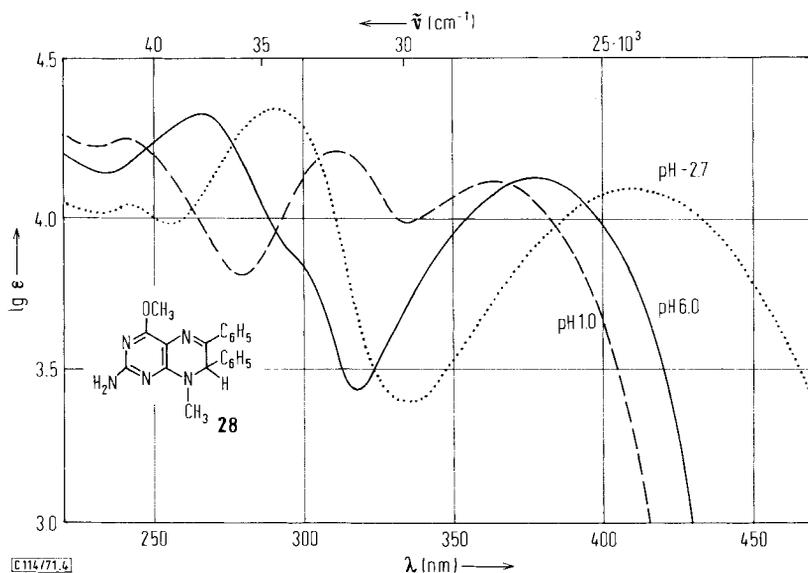
Abbild. 3. UV-Absorptionsspektren des Kations (---; pH 3,0), Neutramoleküls (—; pH 9,0) und Monoanions (····; pH 14,0) des 5.6.7-Trimethyl-8-phenyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterins (**14**)



	R
24, 26, 28	H
25, 27, 29	CH ₃

Die positive Methoxybestimmung und die Bildung von Neutramolekülen (**28** und **29**) bei der Neutralisation der Tosylate **26** und **27** sprechen für eine O-Alkylierung der Amidfunktion, wie sie unter Quartärisierungsbedingungen normalerweise bei dieser

Funktion beobachtet wird. Mit diesen Strukturen stehen auch die basischen pK_a -Werte und die UV-Absorptionsspektren im Einklang. Die Verschiebungen der langwelligeren Absorptionsbanden in den verschiedenen Ionenformen müssen dabei in der Weise interpretiert werden, daß, ausgehend vom Neutrale Molekül, zunächst unter Hypsochromie Protonierung an N-3 erfolgt und erst in zweiter Stufe — erkennbar an der bathochromen Verschiebung — das N-Atom 5 angegriffen wird (Abbild. 4).



Abbild. 4. UV-Absorptionsspektren des 2-Amino-4-methoxy-8-methyl-6,7-diphenyl-7,8-dihydro-pteridins (**28**); Dikation ····· (pH —2,7), Monokation — — — (pH 1,0) und Neutrale Molekül ——— (pH 6,0)

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Bredereck, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Ferner gilt unser Dank den chem.-techn. Assistentinnen Fräulein K. Kirchner für geschickte experimentelle Mithilfe und Frau M. Bischler für die Bestimmung der physikalischen Daten.

Beschreibung der Versuche

5.6.7.8-Tetramethyl-7.8-dihydro-pterinium-p-toluolsulfonat (7): 0,7 g 6.7.8-Trimethyl-7.8-dihydro-pterin¹⁾ (**1**) werden in 7,0 g p-Toluolsulfonsäure-methylester im Ölbad langsam unter Rühren auf 110° erwärmt. Nach 1 Stde. läßt man die rote Lösung auf ca. 40° abkühlen, setzt 4 ccm Methanol und dann tropfenweise Äther zu, bis beim Reiben der Glaswand Kristallabscheidung eintritt. Nach Stehenlassen über Nacht wird der bräunliche Niederschlag gesammelt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet (0,85 g). Zur Reinigung wird in 30 ccm Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und dann das Filtrat portionsweise mit 33 ccm Äther versetzt. Ausb. 0,6 g (45%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 219°.

$C_{10}H_{16}N_5O]C_7H_7SO_3$ (393,4) Ber. C 51,90 H 5,89 N 17,80 Gef. C 51,72 H 5,93 N 17,36

5.6.7-Trimethyl-8-phenyl-7.8-dihydro-pterinium-jodid (8): 1,0 g 6.7-Dimethyl-8-phenyl-7.8-dihydro-pterin¹⁾ (**2**) wird mit 28 ccm Methanol und 7,2 ccm Methyljodid 4 Stdn. im Autoklaven auf 90–100° erhitzt. Nach Abkühlen wird die rotbraune Lösung zur Trockne ein-

geengt, der Rückstand in 20 ccm Chloroform und 5 ccm Methanol gelöst und dann tropfenweise mit 7 ccm Äther versetzt. Es scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab, welcher mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet wird (0.75 g). Aus Methanol 0.6 g (39%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 230—232°.

$C_{15}H_{18}N_5O$]J (411.3) Ber. C 43.81 H 4.41 N 17.03 Gef. C 43.55 H 4.48 N 16.94

5.6.7-Trimethyl-8-phenyl-7.8-dihydro-pterinium-*p*-toluolsulfonat (9): 3.0 g 2 werden in 60 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren im Ölbad 3 Stdn. auf 118° und dann noch 30 Min. auf 125° erhitzt. Nach Abkühlen setzt man 30 ccm Äthanol zu und saugt nach einigem Stehenlassen im Eisschrank den Niederschlag ab. Waschen mit Äther und Trocknen bei 100° ergeben 2.9 g, aus 46 ccm Wasser (Aktivkohle) 1.8 g (37%) hellbeige Kristalle vom Schmp. 235—236°.

$C_{15}H_{18}N_5O]C_7H_7SO_3$ (455.5) Ber. C 57.00 H 5.53 N 15.37
Gef. C 57.26 H 5.60 N 15.07

5.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-pterinium-*p*-toluolsulfonat (10): 0.9 g 6.7.7-Trimethyl-7.8-dihydro-pterin²⁾ (3) werden in 10 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren 30 Min. im Ölbad auf 120—130° erhitzt. Beim Abkühlen und Versetzen mit 10 ccm Äthanol scheidet sich ein beigefarbener Niederschlag ab, der mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet wird. (0.8 g). Zur Reinigung löst man in 10 ccm Wasser und 40 ccm Äthanol, behandelt mit Aktivkohle und setzt dann tropfenweise Äther zu. Ausb. 0.5 g (29%) glitzernde cremefarbene Kristalle vom Schmp. 266—267°.

$C_{10}H_{16}N_5O]C_7H_7SO_3$ (393.4) Ber. C 51.90 H 5.89 N 17.80
Gef. C 51.76 H 5.88 N 17.42

3.5.6.7.7-Pentamethyl-7.8-dihydro-pterinium-*p*-toluolsulfonat (11): 1.7 g 3.6.7.7-Tetramethyl-7.8-dihydro-pterin²⁾ (4) werden mit 17 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester 3 Stdn. unter Rühren im Ölbad auf 130—135° erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Äther versetzt, bis ein Niederschlag auftritt. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet (1.5 g). Lösen in 20 ccm Äthanol (Aktivkohle) und tropfenweiser Zusatz von Äther liefern 1.1 g (35%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 240—241°.

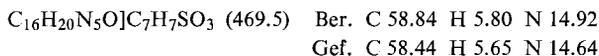
$C_{11}H_{18}N_5O]C_7H_7SO_3$ (407.4) Ber. C 53.06 H 6.19 N 17.19
Gef. C 53.14 H 6.23 N 17.01

3.5.8-Trimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterinium-*p*-toluolsulfonat (12): 0.4 g 3.8-Dimethyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterin¹⁾ (5) werden in 8 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren langsam im Ölbad erwärmt. Bei 130° (Bad) entsteht plötzlich eine rote Lösung. Man beläßt noch 5 Min. bei dieser Temp. und saugt dann heiß durch eine Fritte ab. Nach Abkühlen wird das Filtrat tropfenweise mit 15 ccm Äther versetzt, der Niederschlag gesammelt und bei 100° getrocknet (0.2 g). Zur Reinigung wird in 15 ccm heißem Methanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und dann das Filtrat mit 20 ccm Äther tropfenweise versetzt (0.15 g). Dieser Reinigungsprozeß muß nochmals wiederholt werden. Ausb. 0.12 g (20%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 216°.

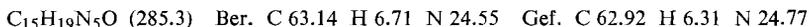
$C_{21}H_{22}N_5O]C_7H_7SO_3$ (531.6) Ber. C 63.26 H 5.50 N 13.18
Gef. C 63.08 H 5.20 N 13.01

3.5.7.7-Tetramethyl-6-phenyl-7.8-dihydro-pterinium-*p*-toluolsulfonat (13): 0.3 g 3.7.7-Trimethyl-6-phenyl-7.8-dihydro-pterin²⁾ (6) werden mit 7 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester unter Rühren 1 Stde. im Ölbad auf 135—145° erhitzt. Man läßt abkühlen, setzt 5 ccm Methanol zu und fällt durch tropfenweise Zugabe von Äther einen gelben Niederschlag; nach Waschen mit Äther und Trocknen bei 100° 0.35 g. Durch Lösen in 10 ccm Äthanol und

tropfenweisen Zusatz von 20 ccm Äther Ausb. 0.2 g (40%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 245°.



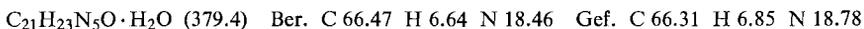
5.6.7-Trimethyl-8-phenyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterin (14): 0.5 g **9** werden in 50 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst. Nach Abkühlen auf Raumtemp. setzt man 50 mg Natriumborhydrid zu, wobei sich unter Aufschäumen ein farbloser Niederschlag abscheidet; nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Äther sowie Trocknen 0.25 g. Aus 12 ccm Wasser und 18 ccm Äthanol 0.19 g (60%) farblose Blättchen vom Schmp. 257° (Zers.).



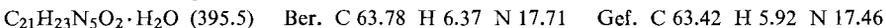
3.5.6.7.7-Pentamethyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterin (15): Die Lösung von 0.5 g **11** in 10 ccm Wasser wird mit 0.2 g Natriumborhydrid in 10 ccm Wasser versetzt. Unter Aufschäumen entfärbt sich die Lösung, und nach wenigen Minuten beginnt die Abscheidung eines farblosen Niederschlags, der abgesaugt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet wird (0.15 g). Er liefert aus Äthanol/Wasser (1 : 2) 0.1 g (34%) farblose Kristalle vom Schmp. 248–249°.



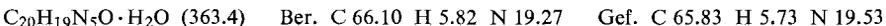
3.5.8-Trimethyl-6.7-diphenyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterin-hydrat (16): Die warme Lösung von 0.2 g **12** in 10 ccm Wasser wird mit 0.1 g Natriumborhydrid versetzt. Es scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit 5 ccm Methanol, kocht auf und filtriert heiß ab. Nach Abkühlen wird der farblose Niederschlag gesammelt, mit Wasser und Äther gewaschen und im Vakuumexsiccator über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.1 g (67%) farblose Kristalle vom Schmp. 130–132°.



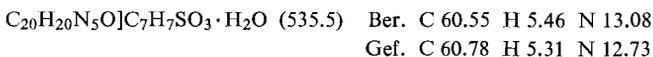
6-Hydroxy-3.5.8-trimethyl-6.7-diphenyl-5.6.7.8-tetrahydro-pterin-hydrat (22): 0.2 g **12** werden in 20 ccm Methanol mit 5 ccm gesätt. Natriumhydrogencarbonatlösung und 10 ccm Wasser versetzt. Nach Entfernen des Methanols i. Vak. wird der bräunliche Niederschlag abgesaugt, mit Äther digeriert und i. Hochvak. über P₂O₅ getrocknet. Ausb. 0.14 g (93%) beigefarbene Kristalle vom Schmp. 100°.



2-Methylamino-4-oxo-8-methyl-6.7-diphenyl-3.4.7.8-tetrahydro-pteridin-hydrat (25): Zur heißen Lösung von 0.5 g 2-Methylamino-4-oxo-8-methyl-6.7-diphenyl-3.4-dihydro-pteridinhydrochlorid⁶⁾ in 70 ccm Wasser gibt man 0.3 g Natriumborhydrid, wobei sich ein bräunlicher Niederschlag abscheidet. Man setzt 20 ccm Methanol zu und kocht kurz auf. Nach Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt (0.4 g); aus 120 ccm Äthanol 0.32 g (68%) gelbe Kristalle vom Schmp. 205°.



2-Amino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pteridinium-*p*-toluolsulfonat-hydrat (26): 0.2 g 8-Methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pterin¹⁾ (**24**) werden in 4 g *p*-Toluolsulfonsäuremethylester 1½ Stdn. im Ölbad unter Rühren auf 110° erhitzt. Da keine vollständige Auflösung eintritt, wird die Temp. auf 120–125° erhöht und hier 30 Min. gehalten. Man saugt heiß durch eine Fritte ab und versetzt das Filtrat tropfenweise mit Äther. Der abgeschiedene Niederschlag wird gesammelt, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausb. 0.2 g (62%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 212°.



⁶⁾ R. B. Angier, J. org. Chemistry **28**, 1509 (1963).

2-Methylamino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pteridinium-p-toluolsulfonat (27): 0.3 g **25** werden in 7 g *p*-Toluolsulfonsäure-methylester 30 Min. unter Rühren auf 120 bis 130° erhitzt. Bei ungefähr 90° tritt Auflösung zu einer gelbroten Lösung ein, die sich allmählich dunkelrot färbt. Nach Abkühlen fügt man zunächst 5 ccm Methanol und danach 225 ccm Äther in kleinen Portionen zu. Beim Reiben der Glaswand scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab. Man stellt über Nacht in den Eisschrank und saugt dann scharf ab; nach Trocknen bei 100° 0.3 g. Aus 6 ccm Methanol 0.15 g (31%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 186°.

$C_{21}H_{22}N_5O]C_7H_7SO_3$ (531.6) Ber. C 63.26 H 5.50 N 13.18 $1OCH_3$ 5.55
Gef. C 63.00 H 5.63 N 12.67 OCH_3 5.92

2-Amino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pteridin (28): 0.2 g **26** werden in 200 ccm Wasser zum Sieden erhitzt, und, da sich nicht alles löst, wird heiß abfiltriert. Dem heißen Filtrat werden 10 ccm gesättigte *Natriumhydrogencarbonatlösung* zugesetzt und nach Erkalten der gelbe Niederschlag gesammelt (0.1 g). Zur Reinigung löst man ihn in 10 ccm heißem Methanol, gibt 15 ccm Wasser zu, kocht nochmals auf und läßt langsam abkühlen. Ausb. 0.08 g (62%) gelbe Kristalle vom Schmp. 167°.

$C_{20}H_{19}N_5O$ (345.4) Ber. C 69.54 H 5.55 N 20.28 $1OCH_3$ 8.99
Gef. C 69.45 H 5.55 N 19.99 OCH_3 9.43

2-Methylamino-4-methoxy-8-methyl-6.7-diphenyl-7.8-dihydro-pteridin (29): 0.2 g **27** werden in 10 ccm Äthanol/Wasser (1 : 1) gelöst und dann mit 10 ccm gesätt. *Natriumhydrogencarbonatlösung* versetzt. Es scheidet sich ein amorphes Produkt ab. Man äthert die Suspension viermal mit je 20 ccm aus, engt den Extrakt zur Trockne ein (0.1 g) und erhält aus 20 ccm Methanol/Wasser (1 : 1) 0.04 g (30%) gelbe Kristalle, die ab 100° sintern.

$C_{21}H_{21}N_5O$ (359.4) Ber. C 70.17 H 5.89 N 19.49 Gef. C 69.70 H 5.72 N 19.47

[114/71]